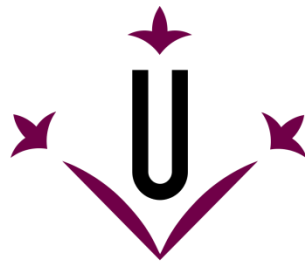


DIAGNÒSTIC DE LA MALALTIA RENAL CRÒNICA FELINA – BIOMARCADORS

TREBALL FI DE GRAU



Autor: Sergi Alonso Murgado

Tutor: Xavier Sánchez Salguero

Juliol 2018

Grau en Veterinària i Grau en Ciència i Producció Animal

Escola Tècnica Superior d'Enginyeria Agrària

Universitat de Lleida

ÍNDEX

1.	RESUM.....	2
2.	RESUMEN	3
3.	ABSTRACT	4
4.	GLOSSARI.....	5
5.	INTRODUCCIÓ.....	6
6.	OBJECTIUS	7
7.	METODOLOGIA.....	7
7.1.	RECURSOS UTILITZATS.....	7
7.2.	ESTUDI HISTÒRIC SOBRE LA RELLEVÀNCIA DE LA MALALTIA RENAL CRÒNICA FELINA	8
7.3.	ORGANITZACIÓ PRÈVIA	9
7.4.	MÈTODES UTILITZATS PER A GENERALITATS DE LA MRC FELINA	10
7.5.	MÈTODES UTILITZATS PER A MÈTODES DIAGNÒSTICS DE LA MALALTIA RENAL CRÒNICA FELINA.....	11
8.	REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA	11
8.1.	GENERALITATS DE LA MALALTIA RENAL CRÒNICA	11
8.1.1	Anatomofisiologia de la nefrona	11
8.1.2	Definició.....	13
8.1.3	Prevalença	13
8.1.4	Etiologia	14
8.1.5	Classificació	15
8.1.6	Patogènia.....	18
8.1.7	Fisiopatologia	20
8.1.8	Signes clínics.....	28
8.1.9	Anatomia patològica	29
8.1.10	Factors de risc.....	34
8.2.	MÈTODES DIAGNÒSTICS	41
8.2.1	Primers passos.....	41
8.2.2	Biomarcadors	41
8.2.3	Diagnòstic per imatge	59
8.3.	DISCUSIÓ I CONCLUSIONS.....	60
8.4.	PROPOSTA DE PROTOCOL DIAGNÒSTIC.....	62
9.	BIBLIOGRAFIA.....	68

1. RESUM

La determinació de la taxa de filtració glomerular és considerada la tècnica més adequada per avaluar la funció renal, però els mètodes necessaris per a la seva avaluació són poc pràctics. Els principals paràmetres utilitzats per a diagnosticar la malaltia renal crònica inclouen la creatinina i la urea circulant, a més de la densitat específica de l'orina. Tot i així, aquests paràmetres són poc sensibles i presenten certes limitacions. Per aquest motiu, existeix la necessitat de trobar mètodes de diagnòstic i seguiment més fiables i sensibles per a pacients amb malaltia renal, sobretot per a la detecció precoç ja que és quan el tractament terapèutic és més efectiu. L'ús de biomarcadors renals ha augmentat en veterinària per al diagnòstic i el control de la malaltia renal crònica. Un biomarcador ideal identificaria la localització i la gravetat de la lesió, i es correlacionaria amb la funció renal, entre altres qualitats. Aquesta revisió bibliogràfica revisarà els avantatges i les limitacions dels biomarcadors renals que s'utilitzen en gats, així com alguns biomarcadors en estudi que podrien adaptar-se per a l'ús clínic. En un futur, sembla probable que els biomarcadors convencionals siguin substituïts per nous biomarcadors i que la determinació conjunta d'aquests proporcioni una visió útil en el diagnòstic de la malaltia renal crònica.

2. RESUMEN

La determinación de la tasa de filtración glomerular es considerada la técnica más adecuada para evaluar la función renal, pero los métodos necesarios para su evaluación son poco prácticos. Los principales parámetros utilizados para diagnosticar la enfermedad renal crónica incluyen la creatinina y la urea circulante, además de la densidad específica de la orina. Sin embargo, estos parámetros son poco sensibles y presentan ciertas limitaciones. Por este motivo, existe la necesidad de encontrar métodos de diagnóstico y seguimiento más fiables y sensibles para pacientes con enfermedad renal, sobre todo para la detección precoz, ya que es cuando el tratamiento terapéutico es más efectivo. El uso de biomarcadores renales ha aumentado en veterinaria para el diagnóstico y el control de la enfermedad renal crónica. Un biomarcador ideal identificaría la localización y la gravedad de la lesión, y se correlacionaría con la función renal, entre otras cualidades. Esta revisión bibliográfica revisará las ventajas y las limitaciones de los biomarcadores renales que se utilizan en gatos, así como algunos biomarcadores en estudio que podrían adaptarse para su uso en clínica. En un futuro, parece probable que los biomarcadores convencionales sean sustituidos por nuevos biomarcadores y que la determinación conjunta de estos proporcione una visión útil en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica.

3. ABSTRACT

The determination of the glomerular filtration rate is considered the most adequate technique to assessing renal function, but the necessary methods for its evaluation are impractical. The main parameters used to diagnose chronic kidney disease include circulating creatinine and urea concentrations, and urine-specific gravity. However, these parameters are not very sensitive and have certain limitations. For this reason, there is a need to find more reliable and sensitive diagnostic and monitoring methods for patients with renal disease, especially for early detection, since this is when the therapeutic treatment is most effective. The use of renal biomarkers has increased in veterinary medicine for the diagnosis and control of chronic kidney disease. An ideal biomarker would identify the location and severity of the lesion, and would correlate with renal function, among other qualities. This literature review will review the advantages and limitations of renal biomarkers used in cats, as well as some biomarkers under study that could be adapted for clinical use. In the future, it seems likely that conventional biomarkers will be replaced by new biomarkers and that the joint determination of these will provide a useful insight into the diagnosis of chronic kidney disease.

4. GLOSSARI

ACE	Enzim convertidor d'angiotensina
Ang II	Angiotensina II
aTGF-β	Forma activa del factor de creixement transformant beta
BUN	Nitrogen ureic en sang
Ca	Calci
CisC	Cistatina C
ET-1	Endotelina 1
FeLV	Leucèmia felina
FGF-23	Factor de creixement fibroblàstic 23
FIV	Immunodeficiència felina
GGT	γ -glutamyl transpeptidasa
IL-8	Interleucina 8
IRIS	International Renal Interest Society
K	Potassi
KIM-1	Molècula-1 de lesió renal
MCP-1	Proteïna quimiotàctica de monòcits 1
MRC	Malaltia renal crònica
NAG	N-acetil- β -D-glucosaminidasa
NGAL	Lipocalina associada a gelatinasa de neutròfils
P	Fòsfor
PIF	Peritonitis infecciosa felina
PTH	Hormona paratiroidal
RAS	Sistema renina-angiotensina
RBP	Proteïna d'unió de retinol
sCisC	Cistatina C sèrica
sCr	Creatinina sèrica
SDMA	Dimetilarginina simètrica
TFG	Taxa de filtració glomerular
TFGn	TFG per a una única nefrona
TG-2	Transglutaminasa 2
TGF-β	Factor de creixement transformant beta
THP	Uromodulina
uAlb	Albúmina en orina
uNGAL	Lipocalina associada a gelatinasa de neutròfils en orina
UPC	Rati proteïna:creatinina en orina
USG	Densitat específica urinària
uTf	Transferrina en orina

5. INTRODUCCIÓ

La malaltia renal crònica (MRC) és una malaltia que es defineix com a dany en l'estructura o en la funció renal durant, almenys, 3 mesos. Es tracta d'una patologia amb un curs clínic progressiu i irreversible, amb azotèmia i urèmia eventual.

En l'àmbit de la veterinària, la MRC és una condició freqüent en la població felina. Diversos estudis han situat la prevalença de la MRC en gats entre el 1,6 i el 20%, però aquesta es veu incrementada amb l'edat arribant, fins i tot, al 68% en la població de gats geriàtrics (>15 anys). A més, la MRC té un impacte negatiu en la supervivència amb una esperança de vida mitjana d'1 a 3 anys una vegada es manifesten els signes clínics.

Tot i la seva elevada prevalença, l'etiologia de la MRC en gats no està clara i, per aquest motiu, és difícil la seva prevenció. La majoria dels gats presenten troballes histopatològiques caracteritzades per la inflamació tubulointersticial crònica, l'atrofia tubular i la fibrosi intersticial, amb la subseqüent pèrdua progressiva de la funció renal. Aquesta disminució en la funció renal és la responsable dels signes clínics que presenten els gats amb MRC i que inclouen anorèxia, letargia, pèrdua de pes i polidípsia/poliúria, entre d'altres. Les complicacions que també poden aparèixer són desordres metabòlics, deshidratació, anèmia, proteïnúria i hipertensió arterial.

Actualment, no hi ha una teràpia definitiva per millorar la funció renal en gats amb MRC. Tot i així, s'ha vist que el diagnòstic en un estadi inicial de la malaltia permet la instauració d'un tractament de suport i frena el progrés d'aquesta, millorant així la qualitat de vida i el pronòstic dels animals. El diagnòstic moltes vegades es basa en increments de la concentració d'urea i de creatinina en el sèrum combinats amb una densitat d'orina baixa. Aquests canvis, malauradament, estan presents només quan ja hi

ha hagut una pèrdua important de la funció renal i també poden estar influenciats per factors extra-renals. La mesura de la taxa de filtració glomerular (TFG) proporciona un anàlisi més acurat de la funció renal, però requereix de múltiples extraccions sanguínies, limitant el seu ús en la pràctica clínica. Per tot l'esmentat, és important la recerca de nous mètodes diagnòstics que permetin detectar aquesta malaltia renal en l'estadi inicial.

6. OBJECTIUS

L'objectiu general és el de comparar els diferents biomarcadors renals diagnòstics utilitzats actualment per a la MRC felina, amb aquells que s'estan investigant. Per complir amb l'objectiu principal s'haurà de:

1. Analitzar la informació publicada sobre els diferents biomarcadors renals existents per a la MRC.
2. Analitzar la informació sobre nous biomarcadors que podrien utilitzar-se per a millorar el diagnòstic de la MRC.
3. Generar un protocol diagnòstic segons la informació revisada.

7. METODOLOGIA

7.1. RECURSOS UTILITZATS

Les bases de dades utilitzades inclouen: Google Scholar ("Google Académico," 2018), buscador de Google especialitzat en contingut i literatura científica-acadèmica; Web of Science ("Web of Science," 2018), servei en línia d'informació científica subministrat per Thomson Reuters; i PubMed ("Home – PubMed – NCBI," 2018), base de dades de lliure accés especialitzada en bibliografia sobre ciències de la salut. A més, la informació obtinguda en les bases de dades s'ha complementat amb la cerca directe

de revistes científiques de medicina veterinària a través dels portals Wiley Online Library (“John Wiley & Sons,” 2018), editorial que recull una col·lecció de recursos en línia sobre ciències de la salut, físiques, socials i humanitàries; i Revistes-e i Llibres-e (“CercaTot – Universitat de Lleida,” 2018) catàleg de la Universitat de Lleida que permet fer una cerca de recursos d’informació electrònics, físics i digitals. Les principals revistes científiques de temàtica veterinària consultades han sigut: Journal of Veterinary Internal Medicine, Journal of Small Animal Practice, i Journal of Feline Medicine and Surgery. Altres recursos utilitzats han sigut llibres sobre la fisiologia i la medicina interna veterinària. Per últim, de la pàgina web IRIS Kidney (“International Renal Interest Society,” 2018) s’han extret els criteris per a la classificació de la MRC.

7.2. ESTUDI HISTÒRIC SOBRE LA RELLEVÀNCIA DE LA MALALTIA RENAL CRÒNICA FELINA

L’impacte de la MRC sobre la investigació anual s’ha analitzat a través de la Web of Science utilitzant les paraules clau: ("chronic kidney disease" OR CKD) AND (feline OR cat). D’aquesta manera, es va generar un Citation report des de l’any 2000 al 2018, amb l’objectiu de generar un gràfic amb el número de publicacions i cites anuals.

Total de publicaciones

858 Analizar

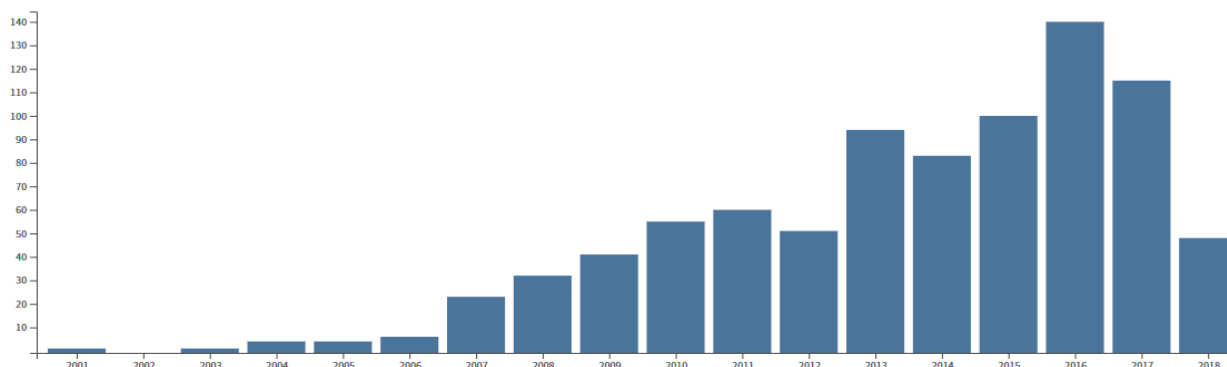


Figura 1. Número de publicacions per any en la temàtica de la MRC felina des de l’any 2000 fins el 2018.

Número de veces citado al año

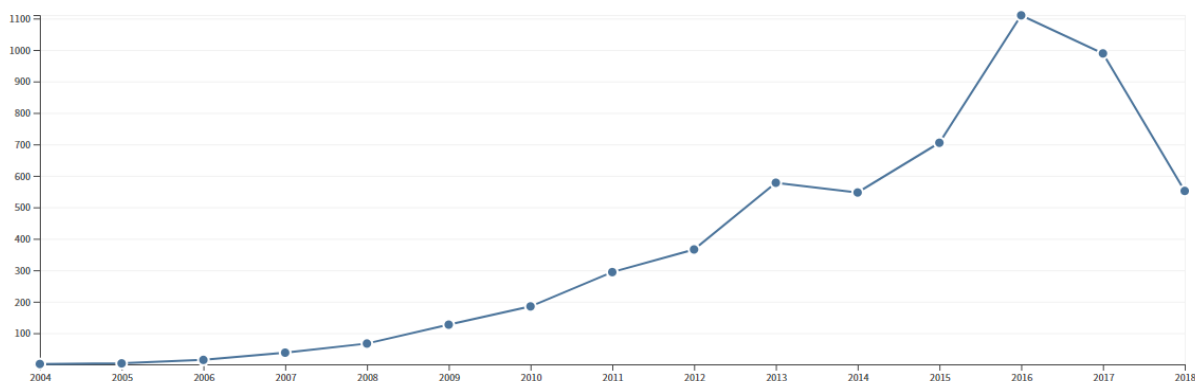


Figura 2. Número de cites anuals en publicacions relacionades amb la MRC felina des de l'any 2004 fins el 2018.

En la Figura 1 es presenten el número d'estudis relacionats amb la MRC felina durant els últims 18 anys, mentre que la figura 2 presenta el número de cites anuals dels articles relacionats amb la MRC felina. Com es pot observar, tant el número d'estudis com el número de cites s'ha incrementat en els últims anys, la qual cosa indica un augment de les investigacions sobre aquesta patologia.

7.3. ORGANITZACIÓ PRÈVIA

Un dels principals reptes que implica una revisió bibliogràfica, sobre una temàtica mínimament extensa, és la gran quantitat d'informació que s'obté en la recerca. Per aquest motiu, és especialment important una bona planificació, tant en la cerca d'informació com en l'organització d'aquesta. Per organitzar eficientment el procés de cerca d'informació, és necessari dur a terme una divisió de la temàtica en diversos conjunts d'informació, als quals se'ls hi atribueix determinades paraules clau. D'aquesta manera, a l'utilitzar paraules clau obtindrem informació relativa a un determinat conjunt, excloent a la que pertany a un altre conjunt. En aquest sentit, inicialment es va dividir la informació en dues categories. Per una banda, es va decidir fer un apartat de

generalitats de la MRC felina (aplicable a tot lo relacionat amb la MRC i que servis per al desenvolupament de la contextualització, introducció del tema i orientació de la cerca), mentre que per una altre banda es va fer un apartat més específic de mètodes diagnòstics, focalitzat sobretot en els biomarcadors. En el cas de les generalitats de la MRC felina, es va dividir la informació en subgrups: anatomofisiologia de la nefrona, definició, prevalença, etiologia, classificació, patogènia, fisiopatologia, signes clínics, anatomia patològica i factors de risc.

7.4. MÈTODES UTILITZATS PER A GENERALITATS DE LA MRC FELINA

La informació general, com l'anatomofisiologia de la nefrona, la definició de la malaltia i la fisiopatologia, es va obtenir a través dels llibres: Textbook of Veterinary Internal Medicine, Small Animal Internal Medicine i Fisiología Veterinaria. Pel que fa a les dades epidemiològiques sobre la MRC es van obtenir a partir de la Web of Science i PubMed utilitzant les paraules clau: (“chronic kidney disease” OR CKD) AND (epidemiology OR prevalence OR etiology) AND (feline OR cat). Per a la informació sobre la patogènia i l'anatomia patològica es van utilitzar les paraules clau: (“chronic kidney disease” OR CKD) AND (pathogenesis OR pathogeny); per a signes clínics: (“chronic kidney disease” OR CKD) AND (symptomatology OR “clinical signs”) AND (feline OR cat); i per factors de risc: (“chronic kidney disease” OR CKD) AND “risk factors”. Totes aquestes cerques també van tenir lloc en la Web of Science i PubMed. Finalment, la classificació de la MRC es va fer a partir de la informació trobada a la pàgina web IRIS Kidney. En la majoria de casos, inicialment es va dur a terme una cerca de revisions bibliogràfiques que van permetre obtenir la informació general i conèixer quins factors o conceptes estan inclosos en cada apartat. A partir d'aquí es va fer una segona recerca més específica i detallada (per exemple: (“chronic kidney disease” OR CKD) AND anaemia; (“chronic kidney disease” OR CKD) AND fibrosis;

etc.). Pel que fa a les revistes anteriorment citades, es van seleccionar els volums des de l'any 2010 fins el 2018 i tota la informació relacionada amb la MRC felina es va classificar en els apartats anteriors.

7.5. MÈTODES UTILITZATS PER A MÈTODES DIAGNÒSTICS DE LA MALALTIA RENAL CRÒNICA FELINA

En el cas dels mètodes diagnòstics, es va realitzar una recerca general amb les paraules clau: (“chronic kidney disease” OR CKD) AND (diagnosis) AND (feline OR cat); i (“chronic kidney disease” OR CKD) AND (biomarkers) AND (feline OR cat). En base a la informació obtinguda, es van seleccionar els diferents tipus de biomarcadors renals existents i, a continuació, es va fer una recerca més detallada per a cada un d'ells. En aquest cas, es va utilitzar la base de dades PubMed i només es va fer un recull d'aquells articles publicats entre l'any 2010 i el 2018. Pel que fa a les revistes anteriorment citades, es van seleccionar els volums des de l'any 2010 fins el 2018 i tota la informació relacionada amb els biomarcadors es va incloure en aquest apartat.

8. REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA

8.1. GENERALITATS DE LA MALALTIA RENAL CRÒNICA

8.1.1 *Anatomofisiologia de la nefrona*

En el ronyó es poden diferenciar dos regions principals, externament el còrtex i internament la medul·la. La unitat funcional del ronyó és la nefrona i compren el glomèrul dins de la càpsula de Bowman, el túbul proximal, la nansa de Henle, el túbul distal i el conducte col·lector (Figura 3 i 4). El glomèrul i la càpsula de Bowman (en conjunt, corpuscle renal) es troben dins del còrtex renal i els túbuls en el còrtex i la medul·la. El glomèrul consisteix en conjunt de capil·lars glomerulars interposats entre

les arterioles aferents i eferents, i està lleugerament separat de la càpsula de Bowman per l'espai de Bowman. El fluid es filtra des del plasma a través dels glomèruls fins a l'espai de Bowman. Les parets dels capil·lars glomerulars estan formades per tres capes: les cèl·lules endotelials, la membrana basal glomerular i les cèl·lules epitelials. Les cèl·lules endotelials són fenestrades i les cèl·lules epitelials s'uneixen a la membrana basal glomerular a través dels podocits, entre els quals hi ha porus que permeten el pas de determinats soluts.

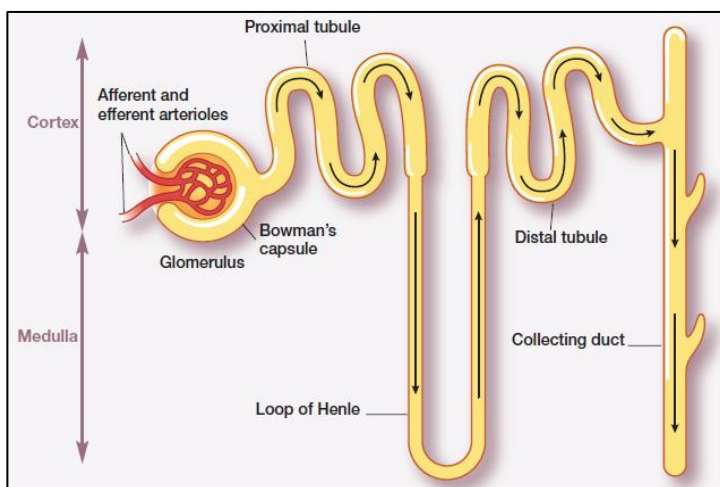


Figura 4. Estructura d'una nefrona¹⁸⁶.

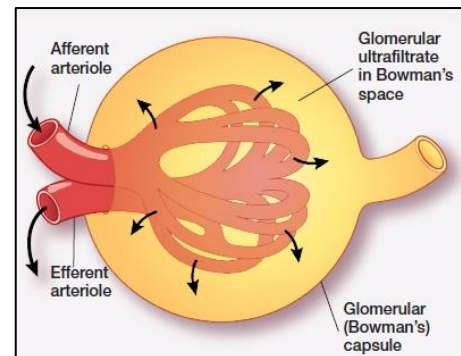


Figura 3. Estructura d'un glomèrul¹⁸⁶.

La filtració glomerular és un procés selectiu de filtració impulsat per la pressió a través de la paret del capil·lar sanguini i determinat per la mida i la càrrega de la molècula del solut. El fluid que es filtra a través dels capil·lars glomerulars es coneix com a ultrafiltrat. En gats, la fracció de filtrat (proporció de plasma que flueix a través dels capil·lars i forma l'ultrafiltrat) és del 27-31%. L'ultrafiltrat entra en els túbuls proximals des de l'espai de Bowman i passa a la nansa de Henle, que té un segment ascendent i un descendent. Posteriorment, l'ultrafiltrat flueix a través del túbul distal i finalment al conducte col·lector per a formar l'orina. La taxa de filtració glomerular (TFG) es defineix com la quantitat d'ultrafiltrat format en les nefrones dels dos ronyons

per unitat de temps. La TFG per a una única nefrona (TFGn) és el producte de la pressió d'ultrafiltració efectiva i el coeficient d'ultrafiltració.

8.1.2 Definició

Generalment, el dany renal es classifica com a lesió renal aguda o MRC.

La lesió renal aguda es defineix per una disminució sobtada de la funció renal que inclou, però no es limita a, insuficiència renal aguda. El terme de lesió renal aguda s'ha adoptat en lloc de insuficiència renal aguda per remarcar que el dany al ronyó és una disminució continua de la funció renal, és a dir, de la TFG. Es tracta d'una síndrome clínicament àmplia que inclou diverses etiologies, incloses les malalties pròpiament renals (per exemple: nefritis intersticial aguda), condicions no específiques (per exemple: isquèmia) o patologies extra-renals (per exemple: azotèmia pre-renal). Fins i tot, una lleugera disminució de la funció renal de forma aguda presenta un mal pronòstic. Tot i així, la lesió renal aguda pot arribar a ser reversible¹.

La MRC és un procés fisiopatològic multifactorial que resulta en una pèrdua progressiva i irreversible de nefrones, tant en nombre com en funcionalitat, durant ≥ 3 mesos i que culmina freqüentment en malaltia renal terminal. Les manifestacions clíniques són conseqüència de la pèrdua irreversible de la funcionalitat renal. Es parla de MRC enlloc d'insuficiència renal crònica per accentuar el concepte que la malaltia renal pot estar present en absència d'azotèmia, ja que aquesta no apareix fins haver perdut el 75% de les nefrones¹.

8.1.3 Prevalença

La MRC és una malaltia fortament lligada a l'edat. Aquesta relació s'ha pogut observar en diversos estudis, en un dels quals l'edat mitjana dels gats afectats amb la

MRC va ser de 13 anys, mentre que l'edat mitjana del grup sa va ser de 4 anys². A més, aquesta relació es corrobora amb la prevalença, ja que s'ha vist que augmenta amb l'edat. Als hospitals veterinaris Banfffield, l'any 2010, es van visitar 444.419 gats dels quals el 1.5% va presentar MRC. D'entre els animals afectats, el 81% (5.499) eren gats de ≥ 10 anys, seguit de pacients adults (≥ 3 anys i < 10 anys) amb un 17%³. Aquestes prevalences són més elevades que les observades en altres estudis, tot i així, la distribució segueix el mateix patró afectant en major mesura als gats geriàtrics. Per exemple, en un estudi on van determinar la prevalença de la MRC en dos grups de gats, presència o absència d'osteoartritis, els resultats van mostrar unes prevalences del 50% i 68.8% en gats de ≥ 15 anys, respectivament⁴.

Si es comparen les anteriors dades amb estudis més antics, es posa en evidència la tendència en augment de la MRC. En estudis previs, s'havien documentat prevalences del 0.8% en la població general de gats³ i d'aproximadament el 30% en gats de ≥ 10 anys⁵⁻⁷.

8.1.4 Etiologia

En molts casos, la MRC pot tenir un origen multifactorial i, fins i tot, desconegut. Per aquest motiu, determinar la principal causa de la malaltia és complicat i, encara avui, no està clar. Moltes causes de la MRC estan associades amb una fibrosis intersticial progressiva. Alguns processos específics que poden iniciar un dany o una disfunció renal i produir fibrosis inclouen patologies del compartiment macrovascular (per exemple: hipertensió sistèmica, coagulopaties, hipoperfusió crònica), compartiment microvascular (per exemple: hipertensió sistèmica i glomerular, glomerulonefritis, alteracions en el desenvolupament, defectes de col·lagen congènits, amiloïdosis), compartiment intersticial (per exemple: pielonefritis, neoplàsia, uropatia obstructiva,

nefritis al·lèrgica i immunomediada), i compartiment tubular (per exemple: defectes de reabsorció, nefrotoxicitat, uropatia obstructiva). Com la lesió renal aguda pot progressar a MRC, qualsevol de les seves causes pot ser també responsable de la MRC. Tot i així, en la majoria de gats amb MRC no es pot determinar el factor inicial. En un estudi post-mortem de 64 gats amb MRC, es van identificar lesions renals específiques en aproximadament el 50% dels gats⁸. En un altre estudi amb mostres de biòpsia renal de 47 gats amb azotèmia, aproximadament un 30% tenia lesions renals específiques⁹. En alguns casos, el percentatge és inclús inferior, identificant només un 16% de gats amb lesions renals específiques⁸.

8.1.5 Classificació

La *International Renal Interest Society* (IRIS)¹⁰ estableix els criteris per a la classificació de la MRC. La classificació es basa inicialment en la concentració de creatinina en sang, en dejú, i determinada com a mínim dos cops en el pacient estable. Després el pacient es torna a classificar en base a la proteïnúria i la pressió sanguínia.

Estadis de la MRC en base a la concentració sanguínia de creatinina

La taula 1 mostra els diferents estadis segons la creatinina sanguínia. En l'estadi I, es dedueix que un determinat procés està danyant el ronyó, però no s'observa azotèmia ni signes clínics. En l'estadi II, la patologia ha progressat, la TFG ha disminuït a <25%, i s'observa azotèmia però encara no hi ha signes clínics. Tanmateix, aquesta etapa es pot associar amb una capacitat de concentració d'orina deteriorada i, per tant, un augment en el volum d'orina. L'estadi III té lloc quan la TFG ha disminuït encara més, hi ha azotèmia i presència de signes clínics. Per últim, l'estadi IV reflecteix progressió de la malaltia, azotèmia severa i presència de signes clínics.

Taula 1. Classificació de la MRC en estadis segons la creatinina sanguínia¹⁰.

Estadi	Creatinina sanguínia mg/dl		Comentaris
	Gossos	Gats	
Risc	<1.4	<1.6	La història suggereix que l'animal té un major risc de desenvolupar MRC en un futur a causa d'una sèrie de factors (com ara l'exposició a fàrmacs nefrotòxics, la raça, l'elevada prevalença de malalties infeccioses a la zona o la vellesa).
I	<1.4	<1.6	No azotèmic. Presència d'altres anomalies renals (capacitat insuficient de concentració urinària sense causa identificable no renal, palpació renal anormal, proteïnúria renal, resultats anormal de la biòpsia renal...).
II	1.4 – 2.0	1.6 – 2.8	Azotèmia renal lleu. Signes clínics lleus o absents.
III	2.1 – 5.0	2.9 – 5.0	Azotèmia renal moderada. Molts signes clínics extra-renals presents.
IV	>5.0	>5.0	Increment del risc de signes clínics sistèmics.

L'any 2015, l'IRIS¹⁰ va incorporar la dimetilarginina simètrica (SDMA) a la classificació de la MRC juntament amb la creatinina. De manera que: una elevació persistent de SDMA per sobre de 14 µg/dL indicaria una disminució en la funció renal i s'hauria de categoritzar el gos o gat (amb valors de creatinina <1.4 o <1.6 mg/dL, respectivament) com a estadi I; pacients en estadi II amb una condició corporal baixa i un SDMA ≥ 25 µg/dL, s'haurien de considerar com a estadi III; i pacients en estadi III amb una condició corporal baixa i un SDMA ≥45 µg/dL, s'haurien de considerar com a estadi IV.

Subestadis en base a la proteïnúria

L'objectiu és identificar la proteïnúria renal havent descartat les causes post- i pre-renals. Les tires d'orina per a l'avaluació de les proteïnes no són específiques, perquè moltes de les reaccions positives són falsos positius (2/3 en gats)¹. És per això

que es necessiten proves més específiques com, per exemple, el test d'àcid sulfosalicílic o el rati proteïna:creatinina en orina (UPC). La classificació per a UPC s'hauria de fer amb un mínim de dos mostres d'orina en un període d'almenys dos setmanes. La taula 2 mostra els diferents estadis.

Taula 2. Classificació en subestadis segons els valors UPC¹⁰.

Valors UPC		Subestadi
Gossos	Gats	
<0.2	0.2	Sense proteïnúria
0.2 – 0.5	0.2 – 0.4	Al límit de proteïnúria
>0.5	>0.4	Proteïnúria

En els casos en que la UPC es trobi en els rangs sense proteïnúria o al límit de proteïnúria, podria classificar-se com a microalbuminúria. La proteïnúria es pot veure disminuïda en casos on la disfunció renal ja és més severa, per tant, pot ser menys freqüent en animals en estadis III i IV.

Subestadis en base a la pressió sanguínia

La classificació final hauria de basar-se en múltiples determinacions de la pressió sistòlica (Taula 3). Aquestes, idealment, haurien de repetir-se en dies diferents. Un factor que es té en compte és el risc de patir danys o complicacions en altres òrgans.

Taula 3. Classificació en subestadis segons la pressió sistòlica.

Pressió sistòlica mm Hg	Pressió sanguínia – Subestadi	Risc en altres òrgans
<150	Normotens	Mínim
150 – 159	Hipertens al límit	Baix
160 – 179	Hipertens	Moderat
≥180	Hipertens sever	Alt

Depenent de la classificació en els 4 estadis i la progressió de la malaltia, el temps mitjà de supervivència dels gats amb MRC varia àmpliament. Els animals que es troben en estadis més inicials viuen més aquells que presenten un estadi més avançat de la malaltia. En un estudi de supervivència, gats amb MRC van tenir un temps de supervivència mitjà de 1512 dies en estadi II, 778 dies en estadis III i 103 dies en estadi IV¹¹.

8.1.6 Patogènia

La fibrosi ha demostrat ser una de les lesions més característiques de la MRC i la que millor es correlaciona amb la funció renal en gats^{8,12,13}. La fibrosi renal està influenciada per múltiples factors capaços de generar un dany en el ronyó, com poden ser la proteïnúria, la inflamació, la hiperfosfatèmia i la hipòxia¹⁴. La resposta a aquest dany és la fibrogènesis. Aquesta resposta és una conseqüència normal després de patir una lesió, però en el cas de la MRC la resposta és exagerada¹⁵. El resultat és una acumulació excessiva de les proteïnes de la matriu extracel·lular en l'espai tubulointersticial i s'acompanya d'una pèrdua de microvasculatura renal, infiltració de cèl·lules mononuclears i atrofia tubular. En la fibrogènesi, els fibroblastos intersticials s'activen i experimenten un canvi per convertir-se en miofibroblastos. Els miofibroblastos són les cèl·lules principals en la producció de matriu extracel·lular en la

fibrosi d'un òrgan¹⁶. La inducció d'aquestes cèl·lules i la producció de matriu extracel·lular estan regulades per diversos factors, tant locals com circulants. Aquests inclouen citoquines, quimiocines, endotelines, interaccions directes amb leucòcits/macròfags i estímuls ambientals, com la hipòxia¹⁷.

Les citoquines i les quimiocines són alliberades per cèl·lules glomerulars, mesangials i endotelials danyades, cèl·lules tubulars activades i cèl·lules inflammatòries¹⁸. El factor de creixement transformant beta (TGF- β) és una citoquina multifuncional que actua com el mediador profibròtic més important, ja que és el responsable de la diferenciació dels miofibroblastos¹⁹. El TGF- β estimula directament la transcripció dels gens responsables de la formació de matriu extracel·lular en les cèl·lules renals (tubulars, endotelials i mesangials) i, a més, disminueix la degradació de la matriu¹⁴. La producció del TGF- β s'ha demostrat que està induïda per una varietat d'estímuls incloent el sistema renina-angiotensina (RAS), la hipòxia, la proteïnúria, l'increment de la TFGn i l'estrès oxidatiu¹⁴. El RAS és una via endocrina responsable del control de l'homeòstasi de la pressió arterial, la perfusió de teixits i el volum extracel·lular²⁰. Com a component d'aquest sistema es troba l'angiotensina II (Ang II), sintetitzada a partir de l'enzim convertidor d'angiotensina (ACE). L'Ang II és una hormona que augmenta la pressió sanguínia mitjançant vasoconstricció del múscul llis i estimula la reabsorció de Na i l'excreció de H a nivell dels túbuls proximals. A més, l'Ang II té un efecte molt important en la senyalització del TGF- β i, per tant, en el desenvolupament de la fibrosi²¹. En un estudi on es volia avaluar la possible relació entre el RAS i els ronyons de gats amb MRC, es va observar immunoreactivitat positiva d'Ang II en les cèl·lules dels túbuls proximals, distals i col·lectors (10/13 mostres), i també en cèl·lules mononuclears intersticials (macròfags) (9/13 mostres). Aquests resultats suggereixen una activitat RAS intra-renal, i no sistèmica, en gats amb MRC²².

Dins de les citokines i les quimiocines trobem la interleucina 8 (IL-8) i la proteïna quimiotàctica de monòcits 1 (MCP-1). Aquestes són sintetitzades per leucòcits i cèl·lules endotelials amb la funció de reclutar neutròfils i monòcits, els quals alliberen TGF- β ²³.

Factors d'estrès com la hipòxia, l'acidosi, l'estrès oxidatiu o citokines inflammatòries estimulen la transcripció de la transglutaminasa 2 (TG-2)^{24,25}. Les TG-2 són enzims calci-dependents expressats per macròfags juntament amb diversos tipus de cèl·lules renals (endotelials, mesangials i tubulars)²⁶. Les TG-2 són capaces d'estabilitzar la matriu extracel·lular mitjançant la reticulació (tipus d'enllaç químic) de les proteïnes que la formen^{27,28}. Aquest fet augmenta la deposició de matriu extracel·lular i la seva resistència a la proteòlisi²⁹. A més, les TG-2 també contribueixen a la fibrosi a través de l'activació del TGF- β ²⁸.

L'endotelina 1 (ET-1) és un pèptid produït pel cor, ronyons, sistema nerviós central i neurohipòfisi. En el ronyó, és alliberada en resposta a l'activació del RAS, a hipòxia i altres mediadors profibròtics, com el TGF- β . L'ET-1 actua com un potent vasoconstrictor, però també participa en l'activació dels miofibroblastos¹⁴.

Com es pot observar, existeixen molts mediadors i mecanismes de diferent origen que acaben desenvolupant fibrosi, la qual cosa evidencia que aquesta lesió és l'evolució final comuna per a moltes malalties renals.

8.1.7 Fisiopatologia

Intoxicació urèmica

Una toxina urèmica és qualsevol compost no excretat com a conseqüència de la disfunció renal i que contribueix als signes clínics de la síndrome urèmica (signes

cerebrals, respiratoris, circulatoris, digestius, ossis, etc.). Existeixen molts components involucrats en la fisiopatologia de la urèmia, per lo que un únic component no pot explicar la diversitat dels símptomes. L'hormona paratiroïdal (PTH) és una de les toxines urèmiques més característica, pel seu paper en el desenvolupament de l'hiperparatiroidisme renal secundari i la desmineralització òssia. També s'inclouen com a toxines urèmiques la urea, la creatinina i altres substàncies nitrogenades no proteïques quan es troben en concentracions elevades, aquesta condició es denomina azotèmia^{30,31}.

Manteniment de l'equilibri de soluts

Una de les funcions dels ronyons és la de mantenir el volum i la composició de fluids corporals constants. En ronyons sans, hi ha augments o disminucions espontànies de la TFG. Quan això passa, la reabsorció tubular dels soluts filtrats varia en la mateixa direcció. D'aquesta manera, la fracció de la càrrega filtrada que es reabsorbeix es manté constant, tot i els canvis en la TFG. Aquest principi es denomina equilibri glomerulotubular^{30,31}.

En la MRC, els ronyons han de seguir mantenint l'equilibri, tot i la progressió de la malaltia i la disminució de la TFG. Per a qualsevol solut, el ronyó afectat manté l'equilibri glomerulotubular quan disminueix la TFG reduint la fracció d'aquest solut que es reabsorbeix. El manteniment crònic d'aquest estat de compensació, degut a la progressió de la malaltia renal, té com a resultat l'aparició d'anomalies. La hiperfiltració és un exemple de la hipòtesis de compensació en que es conserva la TFG total, però a costa de la proteïnúria, l'esclerosi glomerular i el deteriorament progressiu del teixit renal sa. Un altre exemple és el manteniment de l'equilibri de calci i fòsfor per hiperparatiroidisme secundari renal, però a costa de la densitat òssia.

Hiperfiltració

La MRC tendeix a ser progressiva quan s'ha destruït un número important de nefrones. La hiperfiltració glomerular és un factor important que contribueix a la progressió de la malaltia renal. La TFG total representa la suma de la TFG de totes les nefrones dels dos ronyons. Durant la progressió de la malaltia renal, la disminució de la TFG total inicialment es veu compensada per un augment de la TFG de les nefrones funcionals (l'anomenada hiperfiltració glomerular). Aquesta adaptació s'ha vist que es produeix fins al punt que la TFG total augmenta aproximadament un 40-60% en el teixit renal sa durant un període de 4 a 6 setmanes^{30,31}.

La hiperfiltració augmenta el moviment de proteïnes a través dels capil·lars glomerulars a l'espai de Bowman i al mesangi. Això produeix un augment de la reabsorció de les proteïnes filtrades i, per tant, una sobrecàrrega de les cèl·lules tubulars. Aquesta sobrecàrrega regula els gens inflamatoris i vasoactius contribuint al dany renal. A més, part de les proteïnes filtrades són hormones i factors de creixement, els quals són captats per les cèl·lules tubulars proximals on promouen la proliferació cel·lular i la deposició de matriu extracel·lular. Altres factors com la isquèmia, la mineralització, i l'acumulació local d'amoníac contribueixen a les lesions tubulointersticials. Aquest dany progressiu és independent de la malaltia renal primària. La proteïnúria i l'esclerosi glomerular en nefrones sanes són conseqüències de la hiperfiltració glomerular que contribueixen a la progressió de la MRC.

Equilibri iònic: calci-fòsfor, potassi

El metabolisme del calci (Ca) i el fòsfor (P) requereix la interacció de la PTH, l'1,25 dihidroxicolecalciferol (calcitriol) i la calcitonina amb els ronyons, el tracte gastrointestinal i l'os. Els ronyons és on es produeix la conversió de colecalciferol (25-

hidroxicolecalciferol) a calcitriol (1,25D), per l'enzim 1α -hidroxilasa. En la MRC (Figura 5), la reducció de la TFG disminueix l'excreció de P i dona com a resultat un augment en els nivells sèrics. L'augment de P inhibeix l'enzim 1α -hidroxilasa, dificultant la síntesi de calcitriol. Aquest fet, juntament amb la menor formació de calcitriol per la pròpia pèrdua de massa renal funcional condueix a la hipocalcèmia ionitzada. La concentració total de Ca es compon de tres fraccions: Ca unit a proteïnes (35%), Ca ionitzat (50%) i complexes de Ca (15%)³². El Ca ionitzat és la forma biològicament activa. L'hipocalcèmia ionitzada estimula la glàndula paratiroides per a sintetitzar i secretar PTH. L'increment de PTH estimula l'augment d'excreció renal de P, disminuint la seva reabsorció, i l'alliberació de Ca de l'os, retornant així a concentracions de Ca i P normals. El límit d'aquesta resposta compensatòria arriba quan la TFG disminueix a aproximadament el 15-20%; si la filtració disminueix encara més, es desenvolupa hiperfosfatèmia. En un estudi amb gossos amb diferents graus de nefrectomia, es va veure com les concentracions de PTH augmentaven conforme ho feia el grau de reducció renal³³. Per tant, l'equilibri de Ca i P es manté per un augment progressiu en la concentració de PTH. En un altre estudi, es va comprovar que el 84% dels gats azotèmics amb MRC tenien incrementada la concentració de PTH sèrica³⁴.

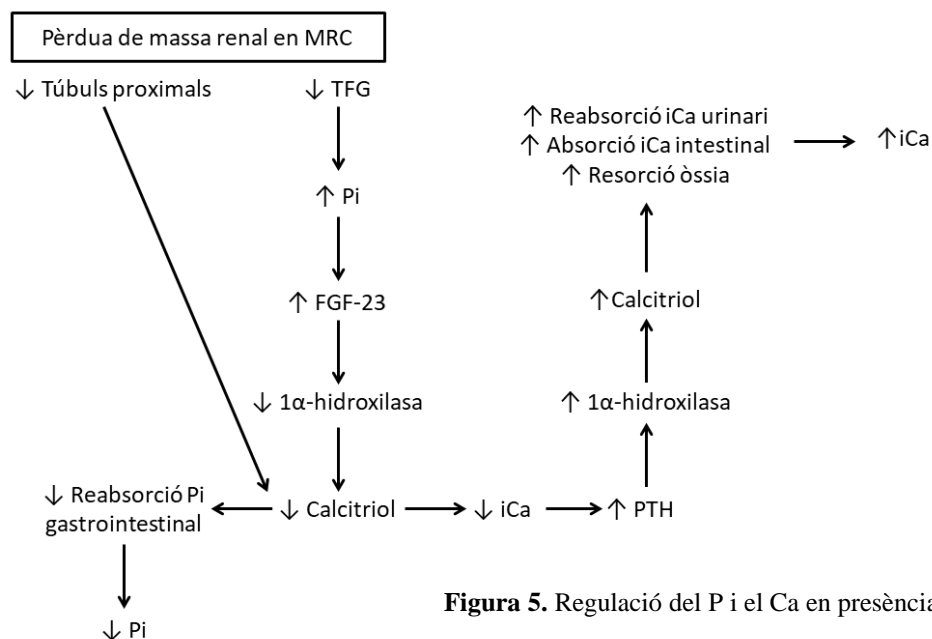


Figura 5. Regulació del P i el Ca en presència de MRC.

L'estimulació constant de la glàndula paratiroides acaba provocant la hiperplàsia d'aquesta i el desenvolupament d'hiperparatiroidisme renal secundari. Inicialment, els gats amb hiperparatiroidisme renal secundari inicial presenten hipocalcèmia o normocalcèmia i hiperfosfatèmia. A més, tenen concentracions elevades de PTH i concentracions disminuïdes de vitamina D. Aquells casos amb un període prolongat d'hiperparatiroidisme secundari mostren concentracions normals o elevades de Ca amb concentracions de PTH elevades³². L'estat d'hipercalcèmia promou la calcificació metastàsica³⁵. Això és degut a la quantitat màxima de Ca i P que pot mantenir-se unida en una solució. Si el valor resultant de $[Ca] \times [Pi]$, on $[Ca]$ és la concentració sèrica del Ca i $[Pi]$ és la concentració sèrica del P, és superior a 50-70, té lloc la mineralització de teixits.

El potassi (K) s'excreta principalment pels ronyons, concretament el 90-95% del K ingerit és excretat en l'orina³⁶. Un cop filtrat en els glomèruls, el 70% es reabsorbeix en el túbul proximal, un 10-20% es reabsorbeix en el segment ascendent de la nansa de Henle i finalment, un 10-20% arriba al túbul distal per a la determinació final de la concentració de K en orina. En la MRC, la reabsorció tubular es veu compromesa, la qual cosa comporta un augment en l'excreció de K i, per tant, hipokalèmia. La MRC va ser la patologia més comuna (30%) que es va associar a gats amb hipokalèmia³⁷.

Equilibri àcid-base

La principal causa d'acidosi metabòlica en la MRC és la limitació de l'excreció renal d'amoni. Per compensar la disminució de pH, el ronyó afectat manté l'equilibri d'ions d'hidrogen augmentant la formació d'amoníac renal a partir de la glutamina. L'excreció total d'amoni disminueix durant la MRC, però en el cas de les nefrones sanes es veu incrementada de 3 a 5 vegades. Aquest mecanisme adaptatiu arriba al límit

quan la TFG es redueix al 10- 20% i els ronyons ja no poden fer front a la sobrecarrega àcida. En aquesta situació, s'alliberen grans quantitats de carbonat càlcic dels ossos que, pel seu efecte tampó, frenen l'acidosi. Aquesta alliberació contribueix a la desmineralització de l'os^{30,31}.

Desenvolupament de poliúria i polidípsia

La capacitat de produir orina concentrada i la capacitat d'excretar aigua es veuen alterades en la MRC. El desenvolupament d'aquesta alteració es manifesta clínicament amb l'aparició de poliúria i polidípsia compensatòria. El factor més important que contribueix a la disfunció en la concentració urinària és l'augment de la carga de soluts (enlloc del dany arquitectònic als túbuls i l'interstici), és a dir, es tracta d'una diüresis osmòtica. En la majoria dels casos, l'alteració de la capacitat de concentració urinària es desenvolupa quan el 67% de les nefrones no són funcionals i es reconeix clínicament per isostenúria, amb una densitat específica urinària (USG) de 1007 a 1015^{30,31}.

Anèmia

L'anèmia és una complicació freqüent en gats amb MRC. En un estudi, l'anèmia estava present en el 57% dels gats amb MRC¹¹ i s'estima que un 30-65% dels gats amb MRC desenvoluparan anèmia a mesura que la malaltia progressi^{34,38}. Es tracta d'una anèmia no regenerativa, normocròmica i normocítica, amb presència d'equinocits. L'etiologia de l'anèmia en gats amb MRC és multifactorial; tot i així, la principal causa s'atribueix a una producció inadequada d'eritropoetina secundària a una pèrdua de massa renal funcional. L'eritropoetina és una hormona produïda pel ronyó que estimula les cèl·lules progenitores dels eritròcits per a començar amb l'eritropoesi en la medul·la òssia. Altres mecanismes d'anèmia inclouen la reducció de la vida útil dels eritròcits (en animals amb MRC es redueix al 50%), anomalies nutricionals, substàncies inhibidores

de l'eritropoesi en el plasma, pèrdua de sang i fibrosis de la medul·la òssia. Les anèmies degudes a alteracions en l'estat del ferro poden ser per una deficiència real, la qual es caracteritza per concentracions disminuïdes de ferro i ferritina en sèrum i augment de la capacitat total d'unió al ferro; o funcional, en la que les concentracions de ferritina generalment són normals o superiors i les concentracions sèriques de ferro i la capacitat total d'unió al ferro estan disminuïdes. Dos estudis van comparar els indicadors de l'estat del ferro en gats amb MRC versus gats sans. Els resultats d'ambdós van mostrar que la capacitat total d'unió al ferro era significativament menor en els gats amb MRC comparada amb els animals sans. En canvi, no hi va haver diferències entre concentracions de ferro, ferritina o saturació de transferència ^{39,40}. Aquests resultats indiquen que l'estat de deficiència en ferro en gats amb MRC és probable que sigui de tipus funcional, secundari a la disminució de l'eritropoesi.

Alteracions hemostàtiques

La urèmia es caracteritza per una hemostàsia anormal i una predisposició a l'hemorràgia. La causa principal és un defecte qualitatiu de les plaquetes, és a dir, en la seva funció i no tant en el nombre, que sol ser normal. Les anomalies en la funció plaquetària inclouen: adherències i agregacions anormals de plaquetes, disminució de la retracció del coàgul i disminució de la producció de tromboxà^{30,31}.

Alteracions gastrointestinals

En gossos urèmics es poden observar erosions i úlceres de la mucosa bucal i la llengua. Les úlceres poden ser causades per l'excreció d'urea a la saliva i la producció d'amoníac per les bacteries orals. També en gossos amb MRC, és freqüent trobar gastroenteritis i hemorràgia gastrointestinal⁴¹. Aquestes manifestacions sorgeixen per la disfunció plaquetària, la producció d'amoníac a partir de la urea per part dels bacteris

gastrointestinals, la isquèmia causada per lesions vasculars i l'augment de concentracions de gastrina degut a una disminució de l'excreció renal. La gastrina es secretada per les cèl·lules G en l'antre gàstric i estimula la secreció d'àcid gàstric per les cèl·lules parietals. Totes les lesions i alteracions descrites s'observen amb molta menys freqüència en gats amb MRC. Hi ha poca informació relativa a la comprensió de la patogènesis i la prevalença de simptomatologia gastrointestinal urèmica en gats amb MRC. Un estudi va avaluar el pH gàstric i les concentracions de gastrina en gats amb MRC. Els resultats no van mostrar diferències significatives entre les concentracions de gastrina d'animals sans i amb MRC, suggerint que els gats amb MRC no tenen acidesa gàstrica⁴². Un altre estudi va identificar les lesions típiques en la patologia gàstrica urèmica en gats amb MRC. No van observar ulceració gàstrica, edema ni canvis fibrinoides vasculars. El 43% dels gats amb MRC tenien una evident fibrosis gàstrica i el 38% mostraven mineralització de la mucosa. Només els gats amb azotèmia moderada/severa tenien mineralització gàstrica, relacionada amb alts nivells de calci-fòsfor⁴³.

Complicacions cardiovasculars

La hipertensió sistèmica està present en un 20% dels gats amb MRC, tot i que en alguns estudis la prevalença s'ha situat en el 40%⁴⁴ o, fins i tot, en el 65%⁴⁵. També s'ha indicat que fins a un 23% dels gats amb hipertensió sistèmica poden ser no azotèmics i eutiroides, però poden presentar la capacitat de concentració urinària disminuïda⁴⁴. Els factors que contribueixen a la hipertensió inclouen isquèmia renal associada a MRC, que resulta en l'activació del RAS, i l'augment de l'activitat del sistema nerviós simpàtic.

Alteracions metabòliques

Molts pèptids petits normalment són filtrats pel ronyó, reabsorbits i degradats a les cèl·lules tubulars proximals. La pèrdua d'aquesta funció pot produir alteracions metabòliques, ja que molts d'aquests pèptids són hormones. L'excés de gastrina augmenta l'estímul de la secreció àcida a l'estómac, l'excés de glucagó pot contribuir a l'equilibri negatiu del nitrogen i el catabolisme tissular. Les concentracions plasmàtiques de cortisol poden augmentar lleugerament i un augment de mineralcorticoides pot contribuir a la hipertensió.

8.1.8 Signes clínics

Generalment, no s'observen signes clínics com a resultat directe de la malaltia fins que $\geq 75\%$ de la funció de les nefrones està danyada (estadis III i IV). Normalment, els primers signes clínics que apareixen per la disfunció renal són la polidípsia i la poliúria (en estadi II avançat). La destrucció constant de teixit renal condueix a l'azotèmia sense nous signes clínics en l'estadi II^{1,30}. Això concorda amb un estudi que va determinar quins eren els primers signes de la MRC que observaven els propietaris. Inicialment, els propietaris van percebre set excessiva, micció freqüent i de gran volum⁴⁶.

Finalment, amb la progressió de la MRC apareix la síndrome urèmica o urèmia i la síndrome nefròtica. La urèmia és una síndrome caracteritzada per signes clínics i lesions multisistèmics associats a alts nivells d'urea i creatinina en sang. Les lesions no renals que es poden observar són: estomatitis ulcerativa i necròtica, gastritis hemorràgica ulcerativa, pneumònia urèmica, pericarditis fibrosa, efusions en cavitats orgàniques, anèmia no regenerativa, osteodistròfia fibrosa, etc. Pel que fa a la síndrome nefròtica, està caracteritzada per signes clínics i lesions associats a proteïnúria i

hipoproteinèmia. Per tant, poden aparèixer edema generalitzat, ascitis, efusió pleural i alteracions de la coagulació^{1,30}.

Altres signes que es poden observar són deshidratació i estrenyiment, a conseqüència de la poliúria; mucoses pàl·lides, si hi ha anèmia; anomalies oculars (per exemple: despreniment de retina, hemorràgia retiniana, tortuositat retiniana vascular) i anomalies cardiovasculars (per exemple: dilatació de l'atri esquerre, buf cardíac, ritme de galop) secundàries a la hipertensió sistèmica; i anorèxia i pèrdua de pes. En unes enquestes realitzades a 1.079 propietaris de gats amb MRC es van reportar canvis en la conducta de la gana en el 43% dels gats afectats⁴⁷. La pèrdua de pes és freqüent en aquests animals. La prevalença oscil·la entre el 42-82% i depèn de factors com l'estadi de la malaltia, les malalties concurrents i el tractament^{11,34,48}. Aquesta pèrdua de pes és detectable abans del diagnòstic de la MRC, com va indicar un estudi en el que es comparava el pes en el moment del diagnòstic de la malaltia amb el pes de 12 mesos abans. En aquest període, els gats van perdre de mitjana un 8,9% del seu pes corporal⁴⁹. Aquest resultat és similar al descrit en altres casos on es va detectar una pèrdua mitjana del 10,8%⁴⁸.

8.1.9 Anatomia patològica

En l'examen macroscòpic, el ronyó afectat es troba atrofiat i la superfície capsular presenta un aspecte irregular, granular amb àrees deprimides^{8,13} (Figures 6 i 7).



Figura 6. Ronyó amb la superfície capsular irregular i granular⁵⁴.

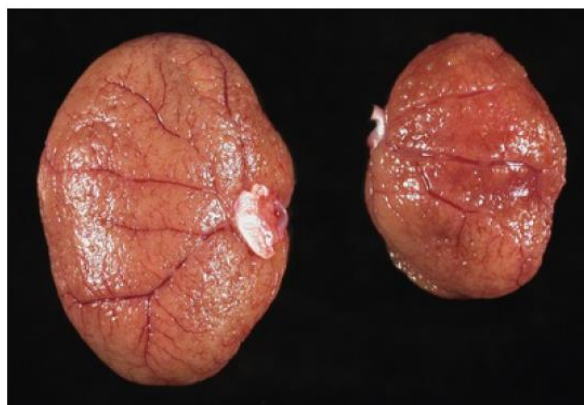


Figura 7. Ronyons petits, irregulars i granulars d'un gat amb MRC. L'asimetria en la mida és deguda a l'efecte compensatori d'hipertrofia¹.

La majoria de gats amb MRC presenten troballes histopatològiques caracteritzades per nefritis tubulointersticial crònica i fibrosi, les quals són lesions poc específiques^{8,12}. També es poden observar altres lesions com atrofia tubular, esclerosi glomerular i arteriosclerosi⁵⁰. Aquests canvis impliquen una pèrdua de la funció renal i es consideren irreversibles^{51,52}. En canvi, la inflamació, l'edema i el dany en l'epiteli tubular poden ser reversibles. Mentre que les lesions reversibles es troben presents en tots els estadis de la MRC, les lesions irreversibles són característiques d'estadis més avançats de la malaltia^{8,13}. En un estudi es va avaluar la correlació entre els canvis histopatològics i els diferents estadis IRIS en els ronyons de gats amb MRC¹³. Els resultats van mostrar diferències significatives entre les lesions histològiques, els seus patrons i els diferents estadis de MRC:

- Gats en estadi I: presentaven menys proporció de parènquima renal normal (51% – 75%) que el grup control de gats geriàtrics. Les lesions que es van observar incloïen: inflamació intersticial (<25%) de caire limfocitari, amb una distribució regionalment extensa; fibrosis cortical i medul·lar mínimes o inclús absents; degeneració tubular lleu, de focal a dispersa; i esclerosi glomerular global (Figures 8 i 9). En tots els casos, però, la severitat de les lesions en aquest estadi era menor que en estadis

posteriors de la MRC. No es van observar altres lesions glomerulars o de tipus vascular.

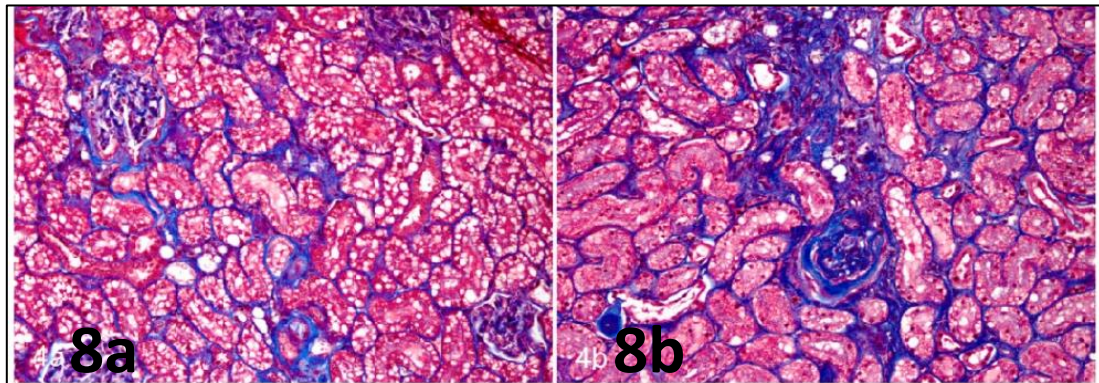


Figura 9. Fibrosis en MRC, ronyó, gat. Tinció tricròmica de Masson . (a) Fibrosi cortical lleu amb atrofia tubular mínima i expansió intersticial per augment de la matriu. (b) Fibrosi moderada, augment de la fibrosi intersticial, periglomerular, i l'atrofia tubular¹³.

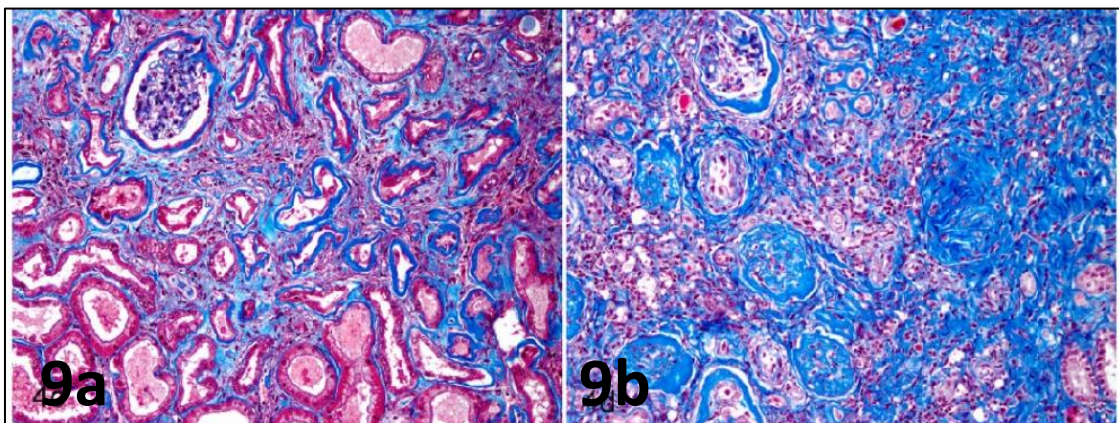


Figura 8. Fibrosis en MRC, ronyó, gat. (a) Fibrosi moderada-intensa amb el 50% del teixit afectat per la fibrosi intersticial, l'atrofia tubular i la glomeruloesclerosi (no present en la imatge). Tinció tricròmica de Masson. (b) Fibrosi intensa amb pràcticament tot el parènquima cortical¹³.

- Gats en estadi II: tant la proporció de parènquima renal normal i la gravetat de la inflamació van ser similars a l'estadi I. La inflamació intersticial, tot i ser principalment limfocitària, també presentava cèl·lules plasmàtiques, macròfags i granulòcits en menor proporció. La resta de lesions esmentades en el estadi I també van aparèixer, però amb major gravetat. A més, també es van identificar altres lesions: infiltrats lipídics, glomerulonefritis membranoproliferativa, esclerosi

glomerular focal i segmental, atròfia glomerular cística, expansió mesangial (Figura 10), engruiximent de la càpsula de Bowman i lesions vasculars com hiperplàsia fibrointimal (Figura 11), arteriolsclerosi hiperplàsica (Figura 12) i hialinosi.

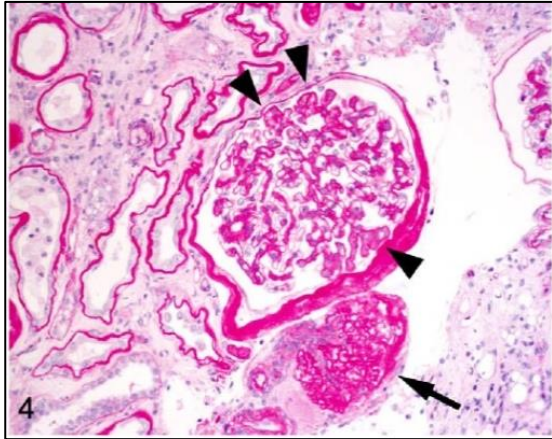


Figura 11. Ronyó, gat. En la figura s'observen dos glomèruls: un està obsolet (fletxa). En l'altre glomèrul, l'augment de la matriu mesangial s'estén en segments del conjunt de capil·lars glomerulars perifèrics (punts de fletxa). Tinció Periodic-Acid-Schiff i hematoxilina⁸.

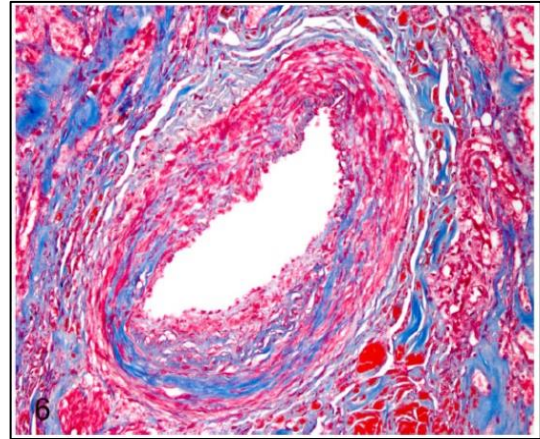


Figura 10. Hiperplàsia fibrointimal d'una artèria, ronyó, gat. Tinció tricròmica de Masson¹³.

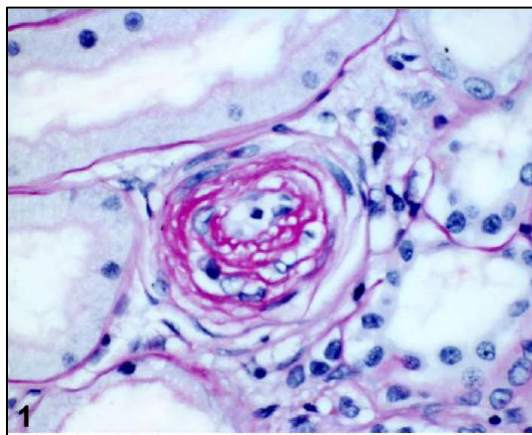


Figura 12. Ronyó, gat. Arteriosclerosi hiperplàsica amb engruiximent de les capes concèntriques de la membrana basal i les cèl·lules del múscul llis. Tinció Periodic-Acid-Schiff i hematoxilina⁸.

- Gats en estadi III: comparada amb els anteriors estadis, la proporció de parènquima renal normal va disminuir significativament (25-50%). La inflamació intersticial es va incrementar significativament (25-50%) respecte als estadis I i II, i apareixia com a infiltrats regionalment extensos de limfòcits acompanyats en la meitat dels casos per cèl·lules plasmàtiques, macròfags i granulòcits. Tant la degeneració tubular com la esclerosi glomerular global van ser significativament majors que en els estadis anteriors, però en el cas de les fibrosis cortical o medul·lar no es van trobar canvis significatius respecte a l'estadi II. Altres troballes van ser: infiltrats lipídics, microangiopatia trombòtica (Figura 13), glomerulonefritis membranoproliferativa, expansió mesangial, hipertròfia glomerular i engruiximent de la càpsula de Bowman.

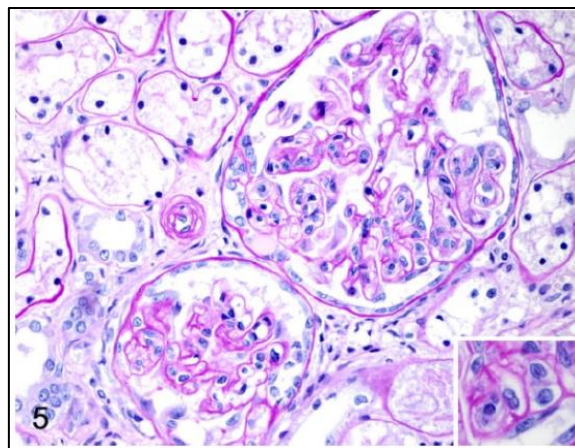


Figura 13. Microangiopatia trombòtica, glomèrul, ronyó, gat. Les cèl·lules endotelials estan augmentades i amb freqüència obstrueixen la llum del capil·lar (requadre) ¹³.

- Gats en estadi IV: la majoria de lesions (inflamació intersticial, glomerulosclerosi global, cicatrius corticals) es van veure incrementades significativament en la fase IV respecte als altres grups. En canvi, la degeneració tubular i les lesions vasculars no van ser diferents dels de l'estadi III.

En conjunt, es va observar que la gravetat de la degeneració tubular, la inflamació intersticial, la fibrosi i la esclerosi glomerular era significativament major en estadis més avançats de la MRC, en comparació amb les primeres etapes de la malaltia. Tot i així, la esclerosi glomerular va ser l'única variable que va augmentar significativament en cada etapa de la malaltia. Pel que fa a la proteïnúria, es va associar a una major severitat de degeneració tubular, inflamació, fibrosi, necrosi epitelial d'una sola cèl·lula i disminució del parènquima normal.

8.1.10 Factors de risc

S'assumeix que el curs normal de la MRC és que una fase de iniciació precedeix a una fase de progressió. D'aquesta manera, un factor previ iniciaria el dany renal resultant en una pèrdua de nefrones. En un determinat moment, es perden les suficients nefrones per a que altres factors, intrínsecs del propi animal, perpetuïn el dany renal i condueixin al que s'anomena com a progressió intrínseca. S'ha vist com en gossos i gats, per a que es produeixi aquesta progressió, el 85-95% del teixit renal ha d'estar destruït³⁰. Tenint en compte aquesta evidència, els factors de risc de la MRC es poden agrupar en 4 categories: els factors de susceptibilitat, que inclouen aquells que augmenten el risc de que un pacient desenvolupi la malaltia; els factors de iniciació són aquells que poden causar un dany renal directament; els factors que causen la progressió del dany renal, que inclouen les condicions a les quals estan exposats els ronyons un cop apareix la malaltia; i finalment, el factor de l'estadi final, que es redueix a la detecció tardana de la MRC.

Factors de susceptibilitat

Com a factors de susceptibilitat, es pot parlar de races predisposades i sexe. La prevalença de la MRC en gats Main Coon, Abyssinian, Siamese, Russian Blue i

Burmese en un estudi retrospectiu va ser dos vegades major que la prevalença mitjana de tots els pacients felins ($n=189.371$)³. Pel que fa al sexe, hi ha alguna evidència que suggereix que els gats mascles tenen més risc de desenvolupar abans la MRC. En un estudi amb gats amb MRC, la mitjana dels gats mascles va ser de 12 anys, mentre que la de les femelles va ser de 15 anys⁵³. Tot i així, els mascles tenen valors de creatinina més elevats que les femelles, per lo que és un factor a tenir en compte a l'hora de interpretar les dades.

Factors d'iniciació

Els factors de iniciació es poden dividir en malalties pròpiament renals i cròniques, envelliment, isquèmia, i factors del medi. Dins de les malalties renals que poden causar MRC en gats es troben⁵⁴: l'amiloïdosi, la displàsia renal, el limfoma, el ronyó poliquístic, la pielonefritis bacteriana, la nefro i ureterolitiasi, les infeccions cròniques amb els virus de la immunodeficiència felina (FIV), leucèmia felina (FeLV) o peritonitis infecciosa felina (PIF), la glomerulonefritis, i la lesió renal aguda.

Com s'ha vist en l'apartat 5.1.2, la MRC està fortament vinculada amb l'edat. Un factor que pot influir i explicar part d'aquesta relació és l'envelliment renal. En la MRC d'humana, s'associa la pèrdua progressiva del parènquima renal i de la funcionalitat amb l'edat⁵⁵. L'envelliment renal també implica la pèrdua de resposta en front a un dany i la seva capacitat de recuperació⁵⁶. Aquests esdeveniments són el resultat de la senescència cel·lular, un tipus d'envelliment en el qual el ADN es troba danyat i resulta en una aturada del cicle cel·lular, apoptosi o mort. La senescència cel·lular s'ha relacionat amb un escurçament dels telòmers, regions d'ADN no codificant que serveixen per mantenir l'estabilitat del genoma. Per dur a terme la seva funció, s'uneixen als extrems dels cromosomes i eviten que aquests s'identifiquin com a

punts de ruptura de doble cadena^{57,58}. Quan els telòmers s'escurcen excessivament, perden eficàcia a l'hora d'unir-se als cromosomes i desemboquen en les respostes de dany al ADN. En medicina humana s'ha vist que, amb l'edat, molts teixits experimenten aquest escurçament dels telòmers i s'associen a diverses malalties, entre elles la MRC^{59,60}. Per tal de conèixer la relació entre els telòmers i la MRC en gats, es va avaluar la llargada dels telòmers de mostres de ronyó de gats amb i sense MRC. Els resultats van mostrar una associació significativa entre l'escurçament dels telòmers, la senescència cel·lular i la MRC⁶¹.

La isquèmia s'ha demostrat com un factor important en el desenvolupament de la MRC en humans⁶². En els ronyons, la perfusió cortical és molt més elevada que la perfusió medul·lar, tot i ser aquesta última una zona metabòlicament activa. Això fa que sigui susceptible a la hipòxia i que una única lesió isquèmica pugui induir canvis estructurals crònics. En un estudi amb un gat, es van clampar l'artèria i la vena renal d'un ronyó durant 60 minuts i es va fer un seguiment dels canvis renals atribuïts a la isquèmia produïda. Les lesions agudes inicials van continuar amb canvis crònics com fibrosis intersticial, atròfia tubular i inflamació amb presència de cèl·lules mononuclears en la zona d'unió còrtex-medul·la; canvis típics observats en gats amb MRC⁶³. Aquests resultats proporcionen evidències de que una reparació inadequada després de la lesió renal aguda pot evolucionar a MRC.

Per últim, els factors externs que poden contribuir a l'aparició de la MRC són: la dieta, les vacunes i altres patologies. Pel que fa a la dieta, s'ha vist que hi ha una relació de la composició nutricional i la quantitat de menjar amb l'aparició de la MRC, però no el tipus de dieta (seca, humida...)⁴⁶. En un estudi de seguiment, en el que 9 gats sans van ser alimentats amb una dieta comercial alta en proteïnes (41% de matèria seca) i baix contingut en potassi (0.5%) durant 65 setmanes, 3 gats van mostrar signes clínics i

canvis clinicopatològics típics de la MRC⁶⁴. A més, en els resultats d'uns qüestionaris es va observar que els gats amb MRC tenien 4 vegades més probabilitats d'haver tingut accés ad libitum a l'aliment⁶⁵. En quan a les vacunes, s'ha demostrat que els gats que han estat immunitzats amb vacunes comercials via subcutània sintetitzen proteïnes en front les cèl·lules Crandell-Rees i anticossos en front el teixit renal. En les mostres biopsiades després de la vacuna es va identificar nefritis intersticial⁶⁶. Dins de les patologies que poden contribuir a l'aparició de la MRC es troba la malaltia periodontal. S'ha vist que les infeccions orals no només són malalties locals que afecten a teixits orals, sino que tenen efectes sistèmics. La malaltia periodontal pot contribuir al desenvolupament de la MRC com a resultat de danys lleus, però persistents. Els mecanismes pels quals la malaltia periodontal pot causar dany renal inclouen factors com la producció de citokines inflamatòries i respostes immunològiques en front les bacteries⁶⁷. Els resultats d'un estudi on es volia determinar els factors de risc pel desenvolupament d'azotèmia en gats amb MRC, van suggerir la vacunació freqüent i la malaltia periodontal moderada i severa com a bons predictors⁶⁸.

Factors de progressió

L'entorn intra-renal en la MRC és significativament profibròtic, lo que comporta una producció continua de citokines proinflamatòries i profibròtiques. Diversos factors s'han associat al manteniment d'aquest estat i, per tant, a la progressió de la MRC felina:

- Proteïnúria
- Hipertensió sistèmica i intraglomerular
- Hiperfosfatèmia

- Anèmia
- Hipòxia tubular
- Activació del RAS
- Inflamació crònica

La teoria de la hiperfiltració postula que a mesura que augmenta la TFG per nefrona, en proporció a la quantitat de teixit renal danyat, la filtració de proteïnes augmenta i aquestes produiran una lesió glomerular i tubular, desencadenant una major fibrosi i creant un cercle viciós⁶⁹. L'excés de proteïna dins del filtrat glomerular augmenta la captació per part de les cèl·lules tubulars i l'acumulació de quantitats anormals dins l'interstici. La sobrecàrrega proteica es relaciona amb l'apoptosi de les cèl·lules tubulars proximals i l'expressió de mediadors proinflamatoris i profibròtics^{70,71}. Aquests factors causen una major infiltració de leucòcits en les àrees afectades. S'ha suggerit que la proteïnúria incrementa l'expressió de ET-1, TGF- β i ACE^{72,73}. També es creu que la sobrecàrrega proteica tubular indueix a la transformació de les cèl·lules tubulars proximals en miofibroblastos⁷⁴. En un estudi, el risc relatiu de mort associada amb la funció renal va ser de 3-4 vegades major en els gats amb proteïnúria moderada i severa (UPC 0.2-0.4 i UPC >0.4) en comparació amb els gats amb proteïnúria lleu (UPC <0.2)^{75,76}. La proteïnúria també va ser un important predictor de l'azotèmia⁷. Gairebé tots els gats amb MRC i azotèmia tenen UPCs <1 i gairebé el 50% dels gats amb MRC tenen UPCs en el rang mínim (<0.2)⁷⁶.

La hipertensió és un problema comú en gats geriàtrics que s'associa freqüentment amb la MRC. Si la hipertensió és un factor de risc o un resultat de la MRC està en continu debat, tot i que pot ser que les dues opcions siguin correctes⁷⁷. En els

gats amb una nefrectomia realitzada, la pressió arterial va ser significativament superior que en el grup de gats control, suggerint que la hipertensió era una seqüela. En pacients de Banfield, es va diagnosticar hipertensió en 52/6.747 (0.8%) gats abans de ser diagnosticats amb la MRC i en 141 (2.1%) després del diagnòstic³. L'augment de les concentracions sèriques de creatinina té lloc fins al 74% dels gats hipertensos, i fins al 65% dels gats amb MRC són hipertensos⁴⁴. S'han identificat varis mecanismes pels quals la hipertensió sistèmica pot contribuir al dany renal. La vasoconstricció arteriolar que es produeix pot causar isquèmia glomerular directament. La hipertensió sistèmica també es pot transmetre al glomèrul provocant hipertensió glomerular, la qual contribueix a la hiperfiltració⁷⁸.

Tot i que l'elevada concentració plasmàtica de fòsfor és una conseqüència de la pèrdua progressiva de la funció renal, s'ha demostrat que el fòsfor està associat a la progressió de la malaltia renal⁷⁹. Aquest mineral indueix la calcificació del parènquima renal donant com a resultat una resposta inflamatòria i fibròtica⁸⁰. La hiperfosfatèmia també interfereix en la funció de l'endoteli microvascular del ronyó provocant la seva calcificació i augment de la rigidesa⁸¹. Aquestes conseqüències hemodinàmiques comporten una situació d'isquèmia i hipòxia i, per tant, augment de la fibrosi. A més, els alts nivells de fosfats poden incrementar la senescència cel·lular, la matriu extracel·lular i les molècules pro-fibròtiques a través dels fibroblastos i l'expressió d'ACE en el ronyó⁸²⁻⁸⁴.

La hipòxia crònica tubulointersticial és la via comuna per la qual la MRC progressa fins a l'estadi final. Com ja s'ha comentat, les cèl·lules epitelials tubulars són especialment vulnerables a la lesió d'hipòxia degut a la seva elevada taxa metabòlica i dependència del metabolisme aeròbic. El consum d'oxigen de les nefrones sanes en ronyons amb MRC és fins a 3 vegades el requeriment d'oxigen en situacions normals¹⁴.

En la MRC, la pèrdua de capil·lars per la fibrosi tubulointersticial, la vasoconstricció induïda pel RAS i l'augment de la matriu extracel·lular disminueix l'intercanvi d'oxigen amb aquests teixits. Una altra de les causes de hipòxia és l'anèmia no regenerativa conseqüència de la incapacitat de sintetitzar eritropoetina. La hipòxia crea un cercle viciós ja que activa la fibrogènesis, la qual produirà més fibrosis i menys aportació d'oxigen.

Un estudi⁶ va descriure la progressió de la MRC durant un any, en base als canvis funcionals, i identificar els factors de risc implicats en aquesta progressió. En el moment del diagnòstic, el 62% (132) dels gats es trobava en l'etapa II, mentre que el 34% (73) estava en l'etapa III i el 4% (8) en l'etapa IV. El 47% dels gats va progressar dins del primer any. Es va poder observar que un augment de la UPC del 0.1 i un augment de la concentració plasmàtica de fòsfor d'1mg/dL incrementaven el risc de progressió aproximadament en un 24 i 40%, respectivament. L'hematòcrit baix i la UPC elevada van predir de manera independent la progressió en gats en estadi II, mentre que la concentració elevada de fòsfor plasmàtic va predir la progressió en gats en estadi III; el 19% dels gats diagnosticats en estadi II; i el 63% dels gats diagnosticats en estadi III van progressar a estadi IV abans de morir. Aquest estudi demostra que un número considerable de gats amb MRC no mostren progressió de la malaltia o aquesta té un curs molt lent.

L'hipertiroïdisme pot dificultar el diagnòstic de la MRC i, per tant, contribuir a la progressió d'aquesta. Està comprovat que l'hipertiroïdisme augmenta la TFG^{85,86} i disminueix la massa muscular⁸⁷, ambdós provocant una disminució en les concentracions de creatinina sèrica. Com a resultat, molts gats hipertiroïdeus amb MRC només desenvolupen azotèmia després del tractament de l'hipertiroïdisme, quan els la TFG i la massa muscular es recuperen^{86,88,89}.

8.2. MÈTODES DIAGNÒSTICS

La principal eina diagnòstica en la MRC és l'ús de biomarcadors. Per aquest motiu, el contingut de mètodes diagnòstics estarà centrat sobretot en la seva descripció (apartat 8.2.2 Biomarcadors).

8.2.1 *Primers passos*

Les dades de l'animal poden aportar molta informació útil en el diagnòstic. Com s'ha descrit anteriorment es tracta d'una malaltia que afecta a gats geriàtrics, per tant, aquests animals haurien de tenir controls més freqüents i exhaustius. En gats de >7 anys, es recomanen revisions anuals o semi-anuals que incloguin un estudi sanguini complet (hematologia i bioquímica) i un urianàlisi ^{90,91}. Un punt important en el diagnòstic de la MRC és obtenir una història completa del pacient, acompanyat d'un examen físic (incloent pes corporal i pressió sanguínia) i laboratorial. Qualsevol anomalia detectada en la història, en l'examen físic o en les analítiques, o la presència de simptomatologia compatibles amb la MRC requerirà de proves més exhaustives.

Els paràmetres típics de MRC que poden aparèixer en una analítica sanguínia són: azotèmia, hiperfosfatèmia, hipoalbuminèmia, hiperkalèmia, hipokalèmia, acidosi metabòlica, hipocalcèmia, hipercalcèmia i anèmia no regenerativa. En quan a l'urianàlisi: alteració en la concentració/dilució d'orina, proteïnúria, cilindrúria, hematúria, piúria, pH alterat, glucosúria, cistinúria i bacteriúria.

8.2.2 *Biomarcadors*

L'avaluació de la MRC es basa principalment en comprovar la funció renal. Es considera que el millor índex de la funció renal és la TFG⁹². Tot i així, la seva determinació mitjançant l'aclariment/depuració renal requereix d'un equip especial i

mètodes de mostreig rigorosos, que no són aplicables en la pràctica clínica⁹³. El nitrogen ureic i la creatinina en sèrum són utilitzats habitualment com a indicadors de la funció renal, però són poc sensibles i estan influenciats per factors extra-renals. És per aquest motiu, que es requereix de nous biomarcadors més sensibles, fiables i pràctics que permetin avaluar la MRC. A continuació, es descriuen els biomarcadors relacionats amb la detecció de la MRC.

a. Biomarcadors renals: sang

i. Marcadors endògens de la TFG

Creatinina

La creatinina és un producte de degradació, no enzimàtic, de la fosfocreatina del múscul. Per tant, la producció diària de creatinina està determinada principalment per la massa muscular individual. La creatinina no es metabolitza i l'excreció es fa pràcticament a través de la filtració glomerular, sense reabsorció en els túbuls renals i amb una mínima secreció tubular. El nivell de creatinina sèrica (sCr) s'utilitza en els càlculs per a l'estimació de la TFG, enlloc dels mètodes de mesura real de la funció renal. Tot i així, els diferents algoritmes existents per a l'estimació de la TFG a partir de la sCr són inexactes degut a la gran variació individual, per sexe i per raça⁹⁴. La sCr té una relació inversa, però no lineal amb la TFG; és a dir, el nivell de sCr augmenta exponencialment a mesura que la TFG disminueix⁹⁵. Aquesta relació entre la sCr i la TFG presenta una limitació significativa a la sensibilitat del nivell de sCr per a detectar la malaltia renal en estadis prematurs, degut a que els canvis significatius en la TFG es reflecteixen per canvis subtils en el nivell de sCr⁹⁶. S'ha demostrat que el nivell de sCr no augmenta més enllà dels intervals de referència fins que no s'ha perdut el 75% de la massa renal funcional. La sensibilitat del nivell de sCr es podria millorar establint una

base per a cada pacient individual mentre es troba en bon estat de salut i determinar la sCr al llarg del temps utilitzant un mètode analític consistent⁴⁻⁶. Els augments i el grau de magnitud en el nivells de sCr no poden determinar la reversió de la malaltia ni si l'origen és pre-renal, renal o post-renal¹. Per quan s'observa un increment en el nivell de sCr en la MRC, la pèrdua de nefrones sol ser irreversible. Una altre limitació en la determinació del nivell de sCr és la dependència de la massa muscular. Tot i que es considera un biomarcador específic de la filtració renal, el nivell de sCr pot augmentar significativament en animals musculats o disminuir significativament en animals amb pèrdua muscular, subestimant el grau de la malaltia renal i sobreestimant el grau de funció renal restant⁸⁻¹⁰. Diversos estudis han observat increments en els nivells de sCr postprandial^{102,103}. Aquests resultats corroboren les recomanacions de mesurar la sCr en pacients en dejú, per a una millor determinació de la funció renal. Altres factors no renals que poden alterar la concentració de sCr inclouen causes pre i postrenals d'azotèmia com l'estat d'hidratació⁹⁵. En resum, la sCr pot ser un biomarcador sensible a la disminució de la funció renal si es duu a terme una monitorització i/o s'utilitzen uns intervals de referència apropiats en animals amb una massa corporal estable. Tot i així, degut a la seva elevada variabilitat, seria recomanable utilitzar la sCr juntament amb altres biomarcadors de la TFG, sobretot en el diagnòstic de la MRC en estadis inicials.

Nitrogen ureic

Tan la producció com l'excreció d'urea no es produeixen a un ritme constant. Si bé la disfunció renal pot causar una major concentració de nitrogen ureic en sang (BUN), les causes no renals també poden donar com a resultat un augment de la concentració de BUN. En el fetge, el BUN és un subproducte del cicle de la urea i el catabolisme proteic. La producció i excreció d'urea augmenten amb dietes proteiques, per lo que es recomana un dejuni previ a la mesura de la concentració de BUN, i així

evitar l'efecte de la ingesta en la producció d'urea. Algunes condicions clíniques caracteritzades per un augment del catabolisme (per exemple: febre, inanició, infecció...) també poden augmentar les concentracions de BUN. En animals amb hemorràgies gastrointestinals també s'ha observat un increment dels nivells de BUN, ja que la sang es una font de proteïnes endògena. En 52 gossos amb hematèmesi i/o melena, les concentracions de BUN i el rati BUN:creatinina van ser significativament majors que en els animals del grup control. Aquests resultats mostren que l'hemorràgia gastrointestinal contribueix a un augment de les concentracions de BUN com a conseqüència d'una major absorció de compostos nitrogenats¹⁰⁴. Altres factors que poden incrementar les concentracions de BUN són factors pre-renals com la deshidratació, que augmenta el volum d'orina, i alguns medicaments que augmenten el catabolisme tissular (per exemple: glucocorticoides, azatioprina...) o disminueixen la síntesi de proteïnes (per exemple: tetraciclins)¹⁰⁴. Pel contrari, el BUN pot disminuir en pacients amb shunts portosistèmics o insuficiència hepàtica i en aquells que tinguin una dieta baixa en proteïnes. Al veure's el BUN influenciat per tants factors extra-renals, la sCr s'utilitza com a mesura de la TFG més fiable en pacients amb MRC.

Les concentracions de BUN s'haurien d'interpretar juntament amb les concentracions de sCr obtingudes simultàniament, sobretot en pacients amb dietes baixes en proteïnes. El rati BUN:creatinina ha de disminuir fins a l'extrem inferior del rang de referència quan es redueix la ingesta de proteïnes¹⁰⁴. En pacients que consumeixen una dieta baixa en proteïnes, un increment del rati pot suggerir una aportació dietètica deficient, un augment del catabolisme proteic, hemorràgies gastrointestinals, deshidratació, anorèxia o una disminució de la massa muscular⁹⁵.

SDMA

La SDMA és una molècula estable que s'origina a partir de proteïnes intracel·lulars que tenen un paper integral en el metabolisme cel·lular bàsic. La SDMA i els components relacionats es produeixen en el nucli de totes les cèl·lules. La seva formació es produeix per la modificació postraducciona i la metilació de residus d'arginina de diverses proteïnes, i la posterior proteòlisi¹⁰⁵. La seva mida molecular i la carga positiva permeten que la SDMA es filtri lliurement en la filtració glomerular, sense secreció o reabsorció tubular^{105,106}. En una revisió, es va estimar que l'excreció renal de SDMA era igual o superior al 90%¹⁰⁷. Aquesta eliminació renal tan elevada de la SDMA explicaria la seva correlació amb altres marcadors renals, basats també en el aclariment renal, i les seves possibilitats com a biomarcador renal endogen. Estudis previs en gossos i rates que havien patit una nefrectomia total o parcial van donar suport a la possibilitat de que la SDMA fos un biomarcador renal. Les concentracions plasmàtiques de SDMA van augmentar amb la reducció de massa renal i es va observar una correlació amb la TFG a través de l'aclariment d'inulina i de sCr^{108,109}. En un anàlisi retrospectiu amb gats, es va mesurar el nivell de SDMA mitjançant la cromatografia de líquids amb espectròmetre de masses en mostres de sèrum de 10 gats i es va comparar amb les seves TFGs, obtingudes mitjançant l'aclariment d'iohexol, i les concentracions de sCr. Els nivells de SDMA i la TFG es van veure fortament correlacionats, ja fos en gats amb azotèmia o no¹¹⁰. En un estudi amb 86 gats es va establir l'interval de referència per a gats adults i sans, independentment del sexe i la raça, a menys de 14 µg/dL (IDEXX, Westbrook, ME). En un altre estudi retrospectiu¹⁰¹ amb 21 gats, el nivell de SDMA va augmentar per sobre de l'interval de referència 17 mesos de mitjana abans que la sCr, amb un rang de 1,5 a 48 mesos. Els nivells de SDMA van augmentar en els gats amb MRC quan, de mitjana, hi havia una reducció del

40% en la TFG respecte els gats sans. En 2 gats, el nivell de SDMA es va veure incrementat amb només un 25% de reducció de la TFG. La SDMA sèrica va obtenir una major sensibilitat (100%) comparada amb la sCr (17%), però una menor especificitat (91% versus 100%). Segons un estudi, els alts nivells de SDMA també poden ajudar en la predicció del desenvolupament d'azotèmia en gats hipertiroideus. De 42 gats que van desenvolupar MRC amb azotèmia després del tractament d'hipertiroïdisme, 14 van mostrar prèviament concentracions de SDMA elevades. El test, tot i tenir una especificitat del 97,7%, va presentar una sensibilitat de només el 33,3%¹¹¹. La concentració SDMA és independent de les influències de la massa corporal. Un estudi en gats amb pèrdues de massa muscular relacionades amb l'edat, mesurades amb absorciometria dual de rajos X, va confirmar que el nivell de sCr subestima la pèrdua de funció renal a mesura que disminueix la TFG. Al contrari, el nivell de SDMA no va mostrar cap relació amb la massa muscular. La TFG va disminuir amb l'edat i el nivell de SDMA va augmentar en concordança, identificant millor la pèrdua funcional¹⁰¹. Segons diversos estudis, altres factors no renals com la dieta, la inflamació, la diabetis, les malalties hepàtiques o les malalties cardiovasculars no van tenir una influència significativa en la concentració de SDMA¹¹⁰. En resum, la SDMA sembla ser un potent biomarcador endogen de la TFG i de gran utilitat en la detecció precoç de la disminució de la funció renal. A més, al no estar influenciada per la condició corporal, la SDMA pot ser especialment útil en pacients amb poca massa muscular o que l'estan perdent, en comparació amb la sCr.

Cistatina C

La cistatina C (CisC) és una molècula de baix pes molecular sintetitzada de manera constant per la majoria de cèl·lules nucleades. Es filtra lliurement en els glomèruls i no hi ha secreció tubular, per tant, les concentracions sèriques de CisC

(sCisC) són inversament proporcionals a la TFG. Una avantatge de la sCisC en gats és que els seus nivells no estan influenciats per la raça, l'edat o el sexe¹¹², i no cal mantenir l'animal en dejuni abans de l'avaluació de la sCisC¹¹³. En un estudi es va observar que els gats amb MRC tenien, de mitjana, un nivell més elevat de sCisC comparat amb els animals sans. Tot i això, la sensibilitat i l'especificitat van ser de 22 i 100% per a la sCisC i 83 i 93% per a la sCr. Per tant, la sCisC com a biomarcador no va poder diferenciar entre els gats amb MRC i els sans, ni entre una TFG normal o disminuïda, en comparació amb la sCr¹¹⁴. Un altre estudi va investigar la possibilitat de la sCisC com a biomarcador de la MRC en gats amb hipertiroidisme. Els resultats no van mostrar diferències significatives entre els gats hipertiroides amb o sense MRC amb azotèmia emmascarada. A més, es van observar increments de la sCisC en gats hipertiroides no azotèmics, suggerint que la concentració sCisC pot augmentar independentment de la presència de MRC¹¹⁵. Un cop en els túbuls proximals del ronyó, gairebé tota la CisC es reabsorbeix i catalitza, lo que comporta que un dany tubular podria disminuir la reabsorció tubular de CisC i augmentar l'excreció en orina¹¹⁶. Alguns estudis han corroborat aquest fet, mostrant que els gats amb MRC tenien un augment en l'excreció de CisC urinària¹¹⁷. S'ha comprovat, però, que aquest augment no es detecta en tots els casos de MRC¹¹⁴. A més, en els resultats d'un estudi, el rati CisC:creatinina en orina va ser significativament menor en els gats amb MRC i azotèmics que els gats sans no azotèmics. Tampoc es va correlacionar significativament ni amb la sCr ni amb la urea sèrica¹¹⁸. En resum, la CisC urinària no sembla ser un biomarcador fiable de la funció renal en gats, sobretot en casos d'hipertiroidisme.

ii. Marcadors d'alteració metabòlica

Factor de creixement fibroblàstic 23 (FGF-23)

El FGF-23 és una fosfatonina secretada principalment pels osteòcits¹¹⁹ i osteoblasts^{120,121} en resposta a la hiperfosfatèmia i l'augment del calcitriol plasmàtic¹²². Per tant, el FGF-23 es trobarà augmentat en l'hiperparatiroidisme renal secundari. El FGF-23 actua a nivell del ronyó per suprimir la producció de calcitriol, inhibint l'enzim per a la seva síntesi, i incrementar la fosfatúria, inhibint la reabsorció de fòsfor en els túbuls proximals¹²³. També actua a nivell de la glàndula paratiroides per disminuir la producció i secreció de la PTH¹²⁴. S'ha demostrat que els nivells plasmàtics de FGF-23 augmenten a mesura que s'avança en els estadis IRIS de la MRC. Aquest augment és major en gats azotèmics amb hiperfosfatèmia, comparat amb gats amb nivells de fòsfor normal, inclús dins del mateix estadi IRIS¹²⁵. En un estudi prospectiu amb gats geriàtrics, es va observar que les concentracions de FGF-23 inicials eren significativament més elevades en els gats que van desenvolupar azotèmia en comparació amb els gats que no la van desenvolupar¹²⁶. Els resultats indiquen que el nivell de FGF-23 està augmentat en gats geriàtrics que es troben en estadis inicials no azotèmics de la MRC. En un altre estudi, el FGF-23, juntament amb l'edat, es va incloure com a predictor independent de la progressió de la MRC¹²⁷. En resum, el FGF-23 és un potencial biomarcador com a pronòstic en gats amb MRC.

Taula 4. Resum dels biomarcadors renals en sèrum o plasma en gats.

Biomarcador renal	Lloc de síntesi	Tipus de proteïna/ molècula	Tipus de biomarcador	Valors en gats sans	Influències no renals
Creatinina	Múscul	Derivat cíclic de la creatina	Marcador endogen indirecte de la TFG	0,8-1,8 mg/dL ⁹² (depèn de raça, edat, mètode)	Massa muscular, dieta proteica, estat d'hidratació
BUN	Hepatòcits	Subproducte metabòlic de les proteïnes	Marcador endogen indirecte de la TFG	17- 30 mg/dL	Dieta proteica, febre, inanició, infeccions, hemorràgies gastrointestinals, fàrmacs, patologies hepàtiques, estat d'hidratació
SDMA	Totes les cèl·lules nucleades	Aminoàcid metilat (arginina)	Marcador endogen indirecte de la TFG	<14 µg/dL ^{101,106}	
Cistatina C	Totes les cèl·lules nucleades	Proteïna de baix pes molecular, inhibidora de la proteïnasa	Marcador endogen indirecte de la TFG	< 1,95 mg/L ^{112,128}	
FGF-23	Osteòcits i osteoblasts	Hormona fosfatúrica	Marcador de l'alteració del metabolisme del fòsfor	56-700 pg/mL ¹²⁵	Fòsfor de la dieta, hipertiroidisme ¹²⁹
NGAL	Neutròfils, ronyó, bronquis, estómac, intestí prim, pàncrees, pròstata, timus	Glicoproteïna de baix pes molecular	Marcador endogen indirecte de la TFG		

b. Biomarcadors renals: orina

i. Proteïnes renals

Proteinúria

Les proteïnes de baix pes molecular són capaces de travessar lliurement la barrera de filtració glomerular, mentre que les proteïnes de pes molecular intermedi tenen més restriccions per l'augment de mida i càrrega, i les proteïnes d'elevat pes molecular no poden fer-ho degut a la seva grandària. En condicions normals, els túbuls reabsorbeixen les proteïnes que es filtren a l'espai tubular per endocitosi^{130,131}. El dany glomerular incrementa la permeabilitat de la barrera de filtració glomerular, la qual cosa resulta en una proteinúria marcada; mentre que el dany tubular dona com a resultat una proteinúria lleu degut a la disminució de la reabsorció de proteïnes, la filtració de proteïnes de cèl·lules epitelials tubulars danyades i la regulació de proteïnes involucrades en la lesió¹³⁰. Quan les proteïnes com a biomarcadors es quantifiquen en l'orina, la seva concentració es relaciona normalment amb la creatinina urinària (UPC) o amb la USG.

La USG s'utilitza per avaluar la capacitat dels ronyons de concentrar o diluir l'orina. Una USG >1.035 en gats indica una concentració d'orina adequada. Aquesta mesura és essencial per diferenciar entre l'azotèmia pre-renal de i l'azotèmia pròpiament renal. En general, si es detecta azotèmia amb una concentració adequada es pot excloure la malalta renal primària, però un petit percentatge de gats desenvolupen azotèmia i mantenen la capacitat de concentrar l'orina⁷. En general, la concentració de sCr és consistent amb l'azotèmia primària quan la USG és <1.035. Molts gats amb MRC tenen valors de la USG entre 1.006 i 1.020, i quan es troben en estadis molt avançat de la MRC els valors es situen entre 1.008 i 1.012 (isosteïnúria). La isosteïnúria

indica que el ronyó no està modificant la concentració d'orina respecte la concentració del plasma. Una USG <1.006 no és indicativa d'azotèmia renal, ja que les concentracions per sota d'aquest nivell requereixen una funció renal adequada.

La UPC és un bon indicatiu de la quantitat de proteïnúria. La quantificació de la UPC es recomana en mostres amb 2 positius en proteïnúria en les tires d'orina amb una USG >1.012 , i en mostres amb 1 positiu en proteïnúria en les tires d'orina amb una USG <1.012 . En gat, es considera que té proteïnúria persistent amb valors de la UPC >0.4 .

ii. Marcadors de dany/disfunció glomerular

Albúmina i transferrina

L'albúmina és una proteïna de fase aguda negativa sintetitzada principalment en els hepatòcits. La detecció de petites quantitats d'albúmina en orina (uAlb) no és normal, ja que l'albúmina és massa gran per creuar la barrera de filtració glomerular i, en el cas que passés, es reabsorbida i catalitzada en les cèl·lules epitelials dels túbuls proximals¹³². Per aquest motiu, l'uAlb es considera principalment un biomarcador del dany glomerular, però també del dany tubular o vascular^{130,132}. La mesura de l'uAlb s'ha validat en gossos i el rati Alb:creatinina en orina es troba elevat tant en lesions renals agudes com en la MRC^{133–136}, incloent dany renal degut a fàrmacs nefrotòxics, piometra i hiperadrenocorticisme^{137–139}. Els gats en un estadi I van tenir concentracions d'uAlb significativament més elevades que els gats sans, i l'uAlb també va presentar una millor especificitat i sensibilitat que la creatinina plasmàtica a l'hora de detectar la MRC¹⁴⁰. En un altre estudi, el rati Alb:creatinina en orina va ser numèricament major en gats azotèmics comparat amb els gats sans, però aquestes dades no van ser significatives. El rati Alb:creatinina en orina sí que va mostrar correlacions

significatives amb l'edat, la urea sèrica i la UPC¹¹⁸. La transferrina és una proteïna transportadora de ferro amb un pes molecular similar a l'albumina, però amb un punt isoelèctric diferent¹⁴¹. Per tant, la cinètica de la transferrina és diferent a la de l'albumina, fet que permet una avaluació de la funció renal amb transferrina urinària (uTf) prèvia a la de la uAlb. Un estudi va investigar l'eficàcia de la uTf i l'uAlb en el diagnòstic de la MRC en gats en estadi I comparat amb animals sans. La uTf i l'uAlb van mostrar nivells d'especificitat i sensibilitat majors que la creatinina plasmàtica. Entre ells, l'uAlb va tenir major sensibilitat que la uTf, mentre que la uTf va tenir major especificitat que l'uAlb¹⁴⁰.

Taula 5. Resum dels biomarcadors urinaris de dany/disfunció glomerular.

Biomarcador renal	Lloc de síntesi	Tipus de proteïna/ biomarcador	Valors en gats sans
Albumina	Hepatòcits	Proteïna de fase aguda negativa	uAlb 11,2 ± 8,4 mg/dL ¹⁴⁰
Transferrina	Principalment fetge	Proteïna transportadora de ferro	uTf 0,09 ± 0,42 mg/dL ¹⁴⁰

iii. Marcadors de dany/disfunció tubular

Proteïna d'unió de retinol (RBP)

La RBP és una proteïna de baix pes molecular sintetitzada principalment en el fetge¹⁴². La RBP lliure es filtra en el glomèrul i es reabsorbeix i catalitza casi per complet en les cèl·lules tubulars proximals^{135,136}. D'aquesta manera, si es produeix una lesió tubulointersticial que impedeixi la reabsorció, la RBP es podrà detectar en orina¹³⁰. En humana, la RBP és un indicador sensible del dany renal tubular¹⁴³. A més, s'ha

demostrat que la RBP urinària prediu la progressió i el pronòstic de les malalties en persones amb glomerulopaties^{142,143}. En un estudi que va comparar biomarcadors urinaris en gossos sans (joves i vells) amb gossos amb MRC, el rati RBP:creatinina urinàries va ser significativament més elevat en gossos amb MRC i va estar correlacionat amb les concentracions d'urea i creatinina. En aquest cas, l'edat no va afectar el rati RBP:creatinina urinàries¹³⁵. Pel que fa als gats, el rati RBP:creatinina en orina es troba elevat en animals amb MRC o hipertiroidisme, en comparació amb gats sans. Un cop són tractats d'hipertiroidisme i després d'establir-se com a gats eutiroides, la RBP es normalitza en gats sense MRC preexistent, però es manté elevada en aquells que desenvolupen azotèmia^{144,145}. Aquests resultats suggereixen que el rati RBP:creatinina en orina pot ser un biomarcador de disfunció tubular reversible en ronyons sans, però també un marcador de dany irreversible en gats amb MRC preexistent.

Lipocalina associada a gelatinasa de neutròfils (NGAL)

La NGAL és una glicoproteïna present en els grànuls dels neutròfils que s'expressa durant les respostes inflamatòries, però també la sintetitzen les cèl·lules epitelials dels túbuls renals proximals, de la nansa de Henle i del conducte col·lector quan hi ha dany epitelial^{146,147}. Per tant, en situacions de dany tubular les cèl·lules epitelials alliberen aquest component a l'orina. Les investigacions en persones indiquen que les concentracions de NGAL en sang i orina (uNGAL) estan inversament relacionades amb la TFG del pacient i són superiors a les concentracions de CisC¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. En pacients amb MRC, la concentració de uNGAL és superior a la de les persones sense MRC. A més, s'ha demostrat que el nivell de uNGAL està fortament relacionat amb la progressió de les malalties renals¹⁵¹. Aquestes troballes també s'han observat en gossos^{152,153}. Un estudi recent, ha investigat l'ús de la NGAL com a biomarcador renal

en gats. Els resultats van mostrar unes concentracions de uNGAL superiors en els gats amb MRC comparades amb el grup d'animals sans. Els gats que es trobaven en un estadi III i IV de la MRC van presentar uns nivells de uNGAL més elevats que aquells gats que es trobaven en estadi II. Aquest increment indica que la NGAL augmenta conforme ho fa la severitat de la malaltia. Tot i així, no hi va haver diferències significatives en les concentracions de uNGAL entre l'estadi II i els animals sans². Per tant, aquest biomarcador no serviria per detectar estadis inicials de la MRC, però sí la seva progressió.

Microglobulines $\alpha 1$ i $\beta 2$

La microglobulina $\alpha 1$, una proteïna antiinflamatòria, i la microglobulina $\beta 2$, una proteïna que s'expressa en totes les cèl·lules nucleades, són proteïnes de baix pes molecular que actuen com a marcadors de la disfunció dels túbuls proximals¹⁵⁴. La concentració urinària de microglobulina $\alpha 1$, es va associar significativament amb la severitat de les lesions histològiques de nefropaties en persones, i va predir la progressió de la MRC¹⁵⁵. Una limitació important en la mesura de la microglobulina $\beta 2$ és la seva inestabilitat en l'orina àcida. En quan a la microglobulina $\alpha 1$, es pot veure disminuïda en malalties hepàtiques i interferir en la detecció de malalties renals en pacients amb malalties hepàtiques concurrents¹⁵⁴. Només s'han documentat estudis en gossos, i no en gats, per tal de determinar la utilitat de les microglobulines en la detecció de la MRC. En gossos amb una malaltia glomerular progressiva, les concentracions en orina de la microglobulina $\alpha 1$ van augmentar progressivament en el temps i, a més, van ser més elevades que en els gossos sans¹³⁴. La concentració urinària de la microglobulina $\beta 2$ va ser un predictor significant i independent de la TFG en gossos amb nefropatia hereditària. No obstant això, en els últims estadis de la malaltia, les concentracions urinàries de la microglobulina $\beta 2$ van ser constants¹⁵⁶. En resum, les microglobulines

α 1 i β 2 tenen potencial per ser biomarcadors de dany tubular proximal, però caldria realitzar estudis en gats.

N-acetil- β -D-glucosaminidasa (NAG) i γ -glutamyl transpeptidasa (GGT)

La NAG i la GGT són enzims dels túbuls proximals implicats en el processament de proteïnes. La determinació de NAG i GGT és més adequada per a la detecció de lesions renals agudes en lloc de la MRC, ja que l'enzimúria reflecteix la disfunció tubular aguda enlloc d'un dany renal crònic¹⁵⁷. Tot i que petites quantitats de NAG i GGT s'excreten normalment en l'orina, la disfunció tubular augmenta enormement la seva excreció⁹². Factors no renals, inclosos el pH de l'orina i el temps d'emmagatzematge de la mostra, afecten l'activitat de la NAG i la GGT⁷. En gats amb glomerulonefritis induïda, els nivells urinaris de NAG i GGT es van veure incrementats abans que els nivells de sCr, i es van correlacionar amb la presència de lesions histopatològiques¹⁵⁸. Per contra, altres estudis han demostrat una pobre correlació entre la concentració de creatinina i l'índex de NAG en gats sans i gats amb malalties del tracte urinari, i l'índex NAG no va predir el desenvolupament d'azotèmia en gats geriàtrics o amb hipertiroidisme tractat^{7,159,160}. En les lesions renals de curs crònic, la destrucció tubular disminueix l'excreció d'enzims, per tant, l'enzimúria pot ser menys sensible per a detectar la MRC. En resum, els enzims urinaris no s'adeqüen com a biomarcadors per a la predicció de dany tubular.

Molècula-1 de lesió renal (KIM-1)

La KIM-1 és una proteïna transmembrana de tipus 1, amb una immunoglobulina i el domini de mucina. Aquesta molècula no es detecta ni en ronyons sans ni en l'orina. S'ha vist que la formació de la KIM-1 està regulada per les cèl·lules epitelials diferenciades dels túbuls proximals després d'una lesió renal isquèmica o tòxica,

concretament entre les 24 i 48 hores després^{161,162}. Per tant, l'augment del nivell de KIM-1 en orina indicaria dany en els túbuls proximals de la nefrona¹⁶³. En humana, s'ha demostrat que la KIM-1 en orina és un bon predictor de la lesió renal abans de detectar canvis en la TFG estimada¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ i podria utilitzar-se en la detecció precoç de la MRC¹⁶⁷. Malauradament, en el cas dels gats, un estudi mitjançant immunoassajos va detectar la presència de la KIM-1 en orina de gats amb lesions renals agudes, però no amb MRC¹⁶⁸. Serien necessaris més estudis per determinar la viabilitat de la KIM-1 com a biomarcador en gats.

Uromodulina (THP)

La THP és una proteïna produïda per les cèl·lules tubulars del segment ascendent de la nansa de Henle i de la part distal del túbul col·lector i és alliberada a la llum tubular on forma una capa en la superfície tubular^{169,170}. La THP és una de les principals proteïnes presents en l'orina d'individus sans^{170,171}. Aquesta proteïna està relacionada amb la protecció de les cèl·lules tubulars en front a infeccions ascendents del tracte urinari, la prevenció de la urolitiasi i la immunitat innata del ronyó^{172,173}. En persones amb fibrosi intersticial o atrofia tubular en el curs de la MRC, s'han trobat concentracions urinàries i sèriques de THP disminuïdes¹⁷⁴. La THP es suggereix com a possible biomarcador per al nombre de nefrones intactes, la qual cosa indicaria massa renal enlloc de funció renal. En un estudi¹⁷⁵, la mesura de les concentracions plasmàtiques de THP va permetre distingir tant les persones amb MRC com els diferents estadis de la malaltia, amb un nivell de sensibilitat i especificitat raonable. A més, també es va observar una correlació lineal amb la TFG, a diferència d'altres biomarcadors amb correlacions hiperbòliques, i una correlació amb la proteïnúria, important predictor de la progressió de la MRC. En gossos i gats amb MRC, s'han detectat concentracions urinàries de THP i ratis de THP:creatinina urinàries

significativament inferiors al d'animals sans¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. A més, el rati THP:creatinina en orina es correlaciona negativament amb la concentració plasmàtica de creatinina i el UPC¹⁷⁸. Per tant, uns nivells disminuïts de THP en orina o del rati amb la creatinina urinària podrien servir com a marcadors de dany tubular distal en gats, tant en estadis inicials com en la progressió.

TGF- β

Com ja s'ha descrit, el TGF- β té uns efectes profibròtics que inclouen la inducció de la formació de miofibroblasts, l'estimulació de la transcripció dels gens relacionats amb la matriu extracel·lular i la reducció de la destrucció de la matriu extracel·lular. Estudis previs han demostrat que el TGF- β total també es troba present en concentracions elevades en l'orina de gats amb MRC, a més de mostrar una correlació positiva amb els nivells de sCr^{23,179}. Tot i això, els estudis van excloure els gats que presentaven altres patologies. La mida de les citokines és lo suficientment petita com per poder filtrar-se en els glomèruls, per tant, no es pot descartar que altres malalties sistèmiques no renals puguin influir en les concentracions urinàries. Un estudi va comprovar l'eficàcia de la forma activa del TGF- β (aTGF- β) en orina com a biomarcador de la fibrosis renal i de la progressió de la MRC en gats. En el seguiment longitudinal de gats no azotèmics, els gats que van desenvolupar MRC van presentar increments significatius en el rati aTGF- β :creatinina urinaris, aproximadament 6 mesos abans de desenvolupar azotèmia. En l'estudi histopatològic, el rati aTGF- β :creatinina en orina va ser major en els casos de fibrosis renal moderada i difusa, i inflamació renal moderada. Aquests resultats suggereixen que la aTGF- β està relacionada amb la severitat de la malaltia. El seguiment de la aTGF- β en un individu podria indicar fibrosis i inflamació renals i la possibilitat de desenvolupar la MRC.

Taula 6. Resum dels biomarcadors urinaris de dany/disfunció tubular.

Biomarcador renal	Lloc de síntesi	Tipus de proteïna/ biomarcador	Mecanisme per l'alteració en l'excreció	Valors en gats sans	Influències no renals
Cistatina C	Totes les cèl·lules nucleades	Proteïna de baix pes molecular, inhibidora de la proteïnasa	Reabsorció disminuïda	Per sota el nivell de quantificació de l'assaig ¹²⁸	Diabetis ¹²⁸
RBP	Principalment fetge	Proteïna transportadora de vitamina A	Reabsorció disminuïda	Indetectable ¹⁴⁴	
NGAL	Neutròfils, ronyó, bronquis, estómac, intestí prim, pàncrees, pròstata, timus	Glicoproteïna de baix pes molecular	Reabsorció disminuïda i producció incrementada		
Microglobulines $\alpha 1$ i $\beta 2$	Totes les cèl·lules nucleades	Proteïnes de baix pes molecular	Reabsorció disminuïda		Orina àcida ($\beta 2$), patologies hepàtiques ($\alpha 1$)
GGT	Microvellositats del túbuls renals, sobretot del recte proximal	Enzim	Alliberació des de les microvellositats	uGGT:c < 36.4 U/g ¹⁸⁰	Orina alcalina
NAG	Túbuls renals proximals i altres teixits	Enzim	Alliberació cel·lular per dany glomerular	uNAG:c < 11 U/g ¹⁸⁰	Orina alcalina, hematúria, hemoglobinúria, sexe
KIM-1	Túbuls renals	Glicoproteïna	Producció incrementada	Indetectable ¹⁶⁸	
THP	Segment ascendent de la nansa de Henle i part distal del túbul col·lector	Glicoproteïna	Producció disminuïda	uTHP 49,2 \pm 35,5 μ g/mL ¹⁸¹	Urolitiasi ¹⁸¹
TGF- β	Plaquetes, cèl·lules endotelials, limfòcits, macròfags	Citoquina	Producció incrementada	uTGF- β 488-1770 pg/mg ²³	Malalties sistèmiques

8.2.3 Diagnòstic per imatge

Un cop s'ha diagnosticat la MRC, l'estudi amb imatges pot revelar la causa subjacent, particularment en gats amb renomegàlia uni o bilateral o asimetria obvia en la mida del ronyó. Les causes que es poden detectar són la malaltia renal poliquística, la nefrocalcinosi, la malaltia obstructiva urinària i la neoplàsia renal. A més, es poden identificar lesions de PIF o pielonefritis^{1,182}. La radiografia abdominal permet l'avaluació de la mida del ronyó i pot evidenciar uròlits. La radiografia de contrast pot millorar la detecció i localització d'aquests uròlits.

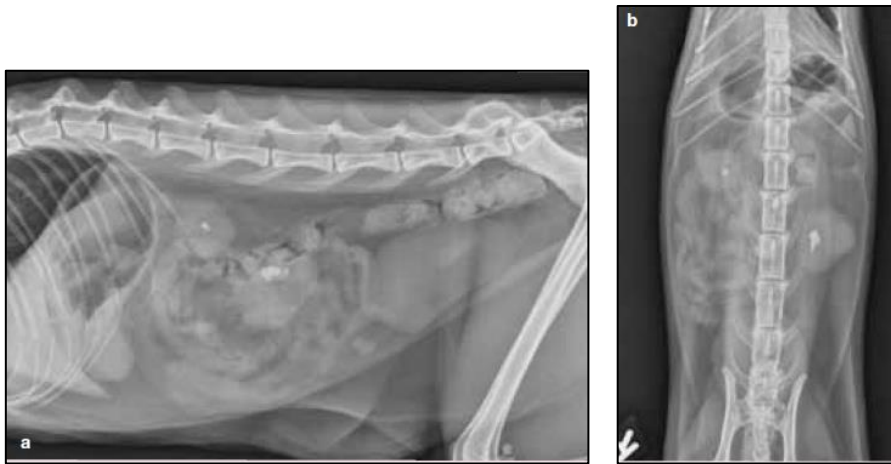


Figura 14. Projecció radiogràfica lateral dreta (a) i ventrodorsal (b) d'abdomen d'un gat de 4 anys. Presenta MRC amb nefrolitiasi. Ambdós ronyons són petits i de forma irregular. S'observa asimetria en la mida entre els dos ronyons. Els dos contenen elements radioopacs, ben definits, en l'àrea pèlvica. Paepe, D. (2013). Diagnosis, staging and screening– what is recommended?.

En la ultrasonografia, les troballes renals típiques de gats amb MRC són ronyons petits i irregulars, augment de l'ecogenicitat cortical i/o medul·lar, pèrdua de la diferenciació corticomedul·lar, àrees de mineralització i visualització deficient de l'estructura interna^{183–185}.

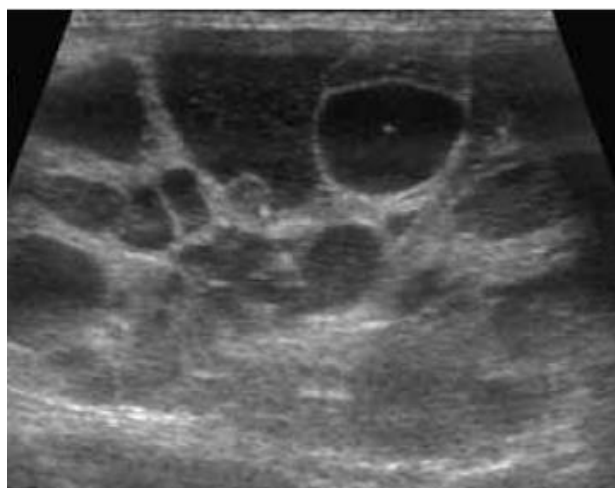


Figura 15. Ecografia abdominal (tall dorsal) on s'observa el ronyó dret d'un gat persa, de 13 anys. El ronyó està augmentat de mida (llargada >6cm) i conté múltiples quists de diferent mida, ben definits, distribuïts pel còrtex i la medul·la⁹³.

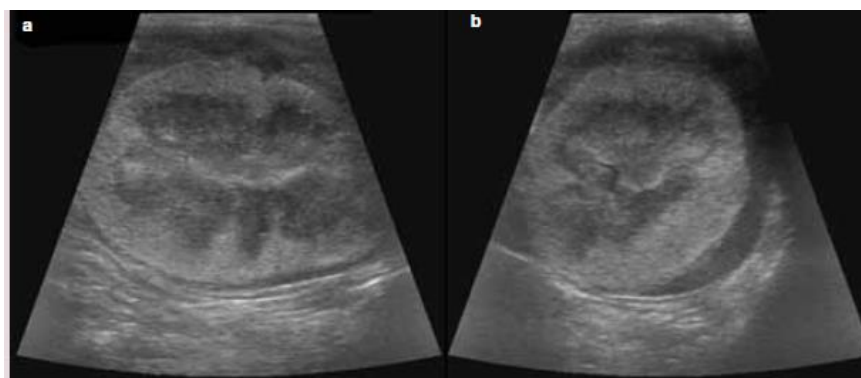


Figura 16. Ecografia abdominal, tall dorsal (a) i transversal (b) del ronyó dret d'un gat amb limfoma renal. El còrtex hiperecoic està envoltat per un halo subcapsular hipoeicoic (líquid subcapsular). El ronyó estava augmentat de mida⁹³.

8.3. DISCUSIÓ I CONCLUSIONS

En aquesta revisió bibliogràfica s'han presentat tant els biomarcadors actuals que s'utilitzen en clínica per al diagnòstic de la MRC com aquells en estudi que presenten un gran potencial per arribar a ser-ho.

Els biomarcadors tenen diferents nivells de precisió en funció de l'etapa de la malaltia, de l'especificitat que tinguin a la localització de la lesió i del mètode de mesura utilitzat. D'aquesta manera, és poc probable que un únic biomarcador tingui totes les característiques necessàries per ser el biomarcador renal ideal. Per tant, per tal de determinar millor l'estat renal en un animal individual serà necessari utilitzar un conjunt de proves. La majoria dels biomarcadors esmenats requereixen d'investigacions més exhaustives, així com de tests adequats per a la seva comercialització, fiables i validats per a la mostra d'interès. Tot i això, els estudis han revelat que alguns d'aquests biomarcadors poden ajudar en la detecció, el control i la progressió de la MRC. A més, també poden ajudar en localitzar el dany renal.

En gats, els nous biomarcadors són superiors a la concentració de creatinina a l'hora d'avaluar la TFG (SDMA) o la MRC (RBP, albúmina i transferrina, THP). A més, els valors d'aquests biomarcadors donen més informació. Per exemple, la RBP detecta disfunció/dany en els túbuls proximals; i la THP, a més de detectar alteracions en el túbul distal, representa el nombre de nefrones intactes, és a dir, massa renal enloc de funció renal. Un altre avantatge dels nous biomarcadors és la seva capacitat de detectar canvis en estadis inicials de la MRC, en comparació a la sCr. D'aquesta manera són útils tant en la detecció precoç de la malaltia com en l'avaluació de la progressió (SDMA, FGF-23, RBP, THP, TGF- β). D'entre ells, la SDMA és el biomarcador que presenta un diagnòstic més precoç. Pel que fa a gats hipertiroideus, els nous biomarcadors també poden ajudar a detectar un percentatge elevat dels gats que desenvoluparan azotèmia un cop tractats d'hipertiroidisme (SDMA).

Molts dels estudis comparen el rendiment dels biomarcadors renals amb la concentració de creatinina circulant. Aquesta, però, és poc sensible de la funció renal, ja que presenta moltes variacions per causes extra-renals, no detecta la MRC en estadis

inicials i la seva relació amb la TFG no és lineal. Per aquest motiu, les futures investigacions haurien d'incloure la comparació del rendiment dels biomarcadors renals amb mètodes més precisos d'estimació de la TFG, com mètodes d'aclariment/depuració, així com la comparació directa amb altres biomarcadors.

8.4. PROPOSTA DE PROTOCOL DIAGNÒSTIC

Idealment, tots els pacients haurien de tenir un historial clínic complet mitjançant revisions clíniques periòdiques i portant un registre de totes les dades relatives a l'animal (exploracions físiques, dades laboratorials, historial de malalties, etc.). Malauradament, en la clínica de petits animals no s'acostumen a fer controls rutinaris a no ser que el pacient presenti simptomatologia. Això influirà en la informació disponible que ens pugui ajudar a detectar la MRC en estadis inicials i en el seu protocol diagnòstic.

a. Pacients sans

En animals >7 anys es recomanarà realitzar revisions cada 6 mesos o, com a mínim, anuals. Aquestes revisions constaran d'una bona anamnesi on, a més de les preguntes habituals, es comprovarà quin és el comportament de l'animal envers el menjar; d'una exploració física amb especial rellevància a la condició física, el pes corporal i la pressió sanguínia sistòlica; d'una analítica sanguínia amb hemograma, bioquímica de perfil geriàtric (calci, fòsfor, potassi, glucosa, proteïnes totals, ALT, GGT, colesterol, urea i creatinina, T4) i SDMA; i finalment d'un urinàlisi que inclogui anàlisi morfològic, determinació de la USG, tira reactiva (pH, urobilinogen, hemoglobina, glucosa, etc.) i valoració del sediment urinari. En animals <7 anys també es recomanarà realitzar revisions anuals amb els mateixos apartats anteriors, però l'analítica sanguínia només inclourà hemograma i bioquímica general.

b. Pacients asimptomàtics o subclínic

Aquells en els quals el motiu de la seva consulta sigui un altre i presentin com a troballa a l'examen clínic algun signe de MRC (per exemple: hipocalcèmia o poliúria). En cas de detectar-se en gats de >7 anys en les revisions pertinents, ja es disposarà de totes les dades necessàries (SDMA, creatinina, USG, pressió sanguínia...) per fer el diagnòstic de la malaltia i dur a terme la seva classificació. En la resta de casos, s'hauran de realitzar les proves necessàries per complementar la informació, diagnosticar la MRC i classificar-la.

c. Pacients simptomàtics

El motiu de la consulta és la presència d'algun tipus de signe clínic inespecífic, juntament amb la troballa en l'examen clínic d'algun signe de MRC. En cas de detectar-se en gats de >7 anys en les revisions pertinents, ja es disposarà de totes les dades necessàries (SDMA, creatinina, USG...) per fer el diagnòstic de la malaltia i dur a terme la seva classificació. En la resta de casos, s'hauran de realitzar les proves necessàries per complementar la informació, diagnosticar la MRC i classificar-la.

La classificació de la MRC es farà segons la IRIS i tenint en compte les concentracions de SDMA, per tenir un diagnòstic més acurat. El protocol a seguir en la classificació es descriu en les figures 15, 16 i 17 (extretes de www.iris-kidney.com).

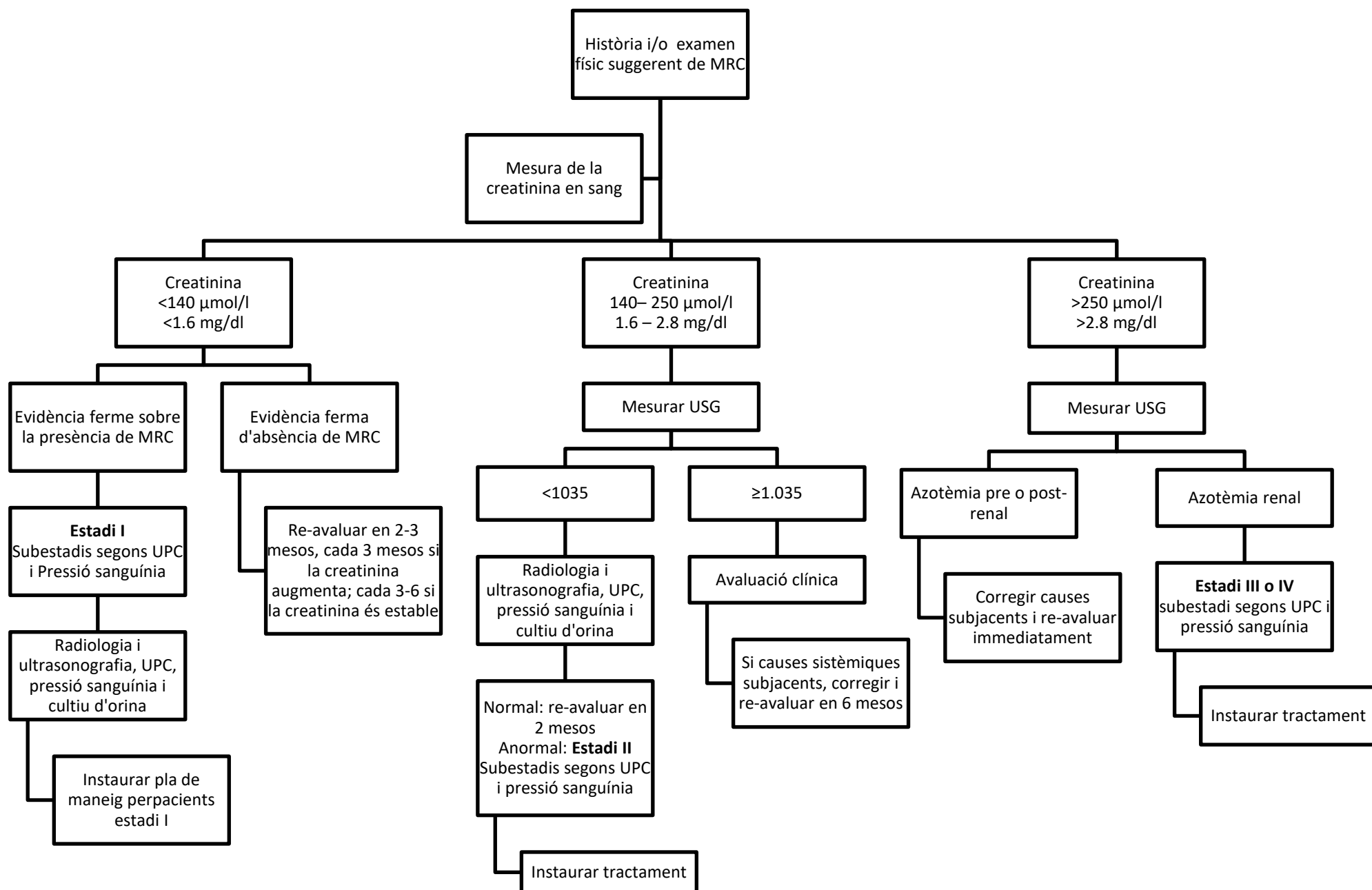


Figura 17. Algoritme per a la classificació de la MRC en gats.

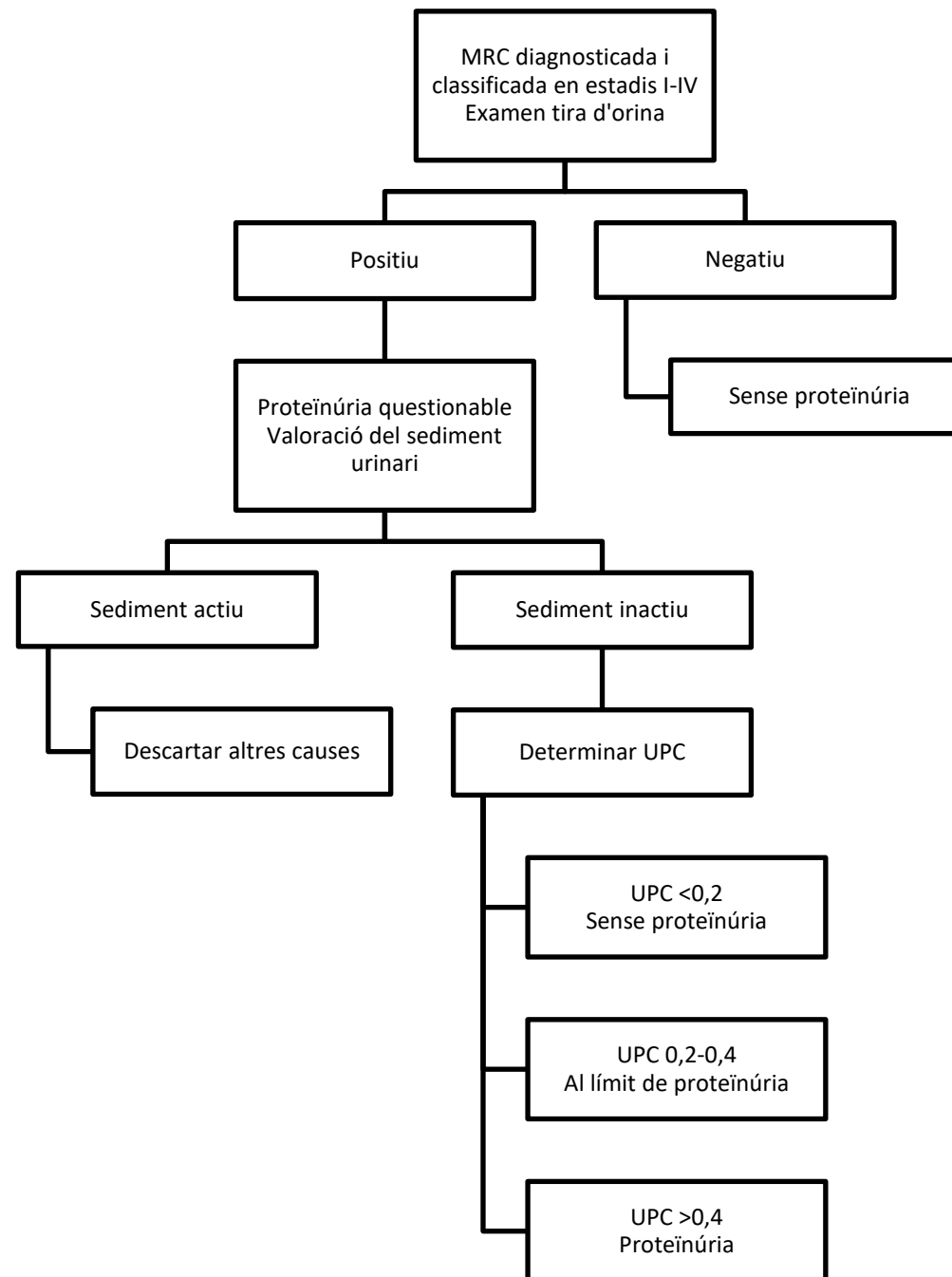


Figura 18. Algoritme subestadis en base a la proteïnúria.

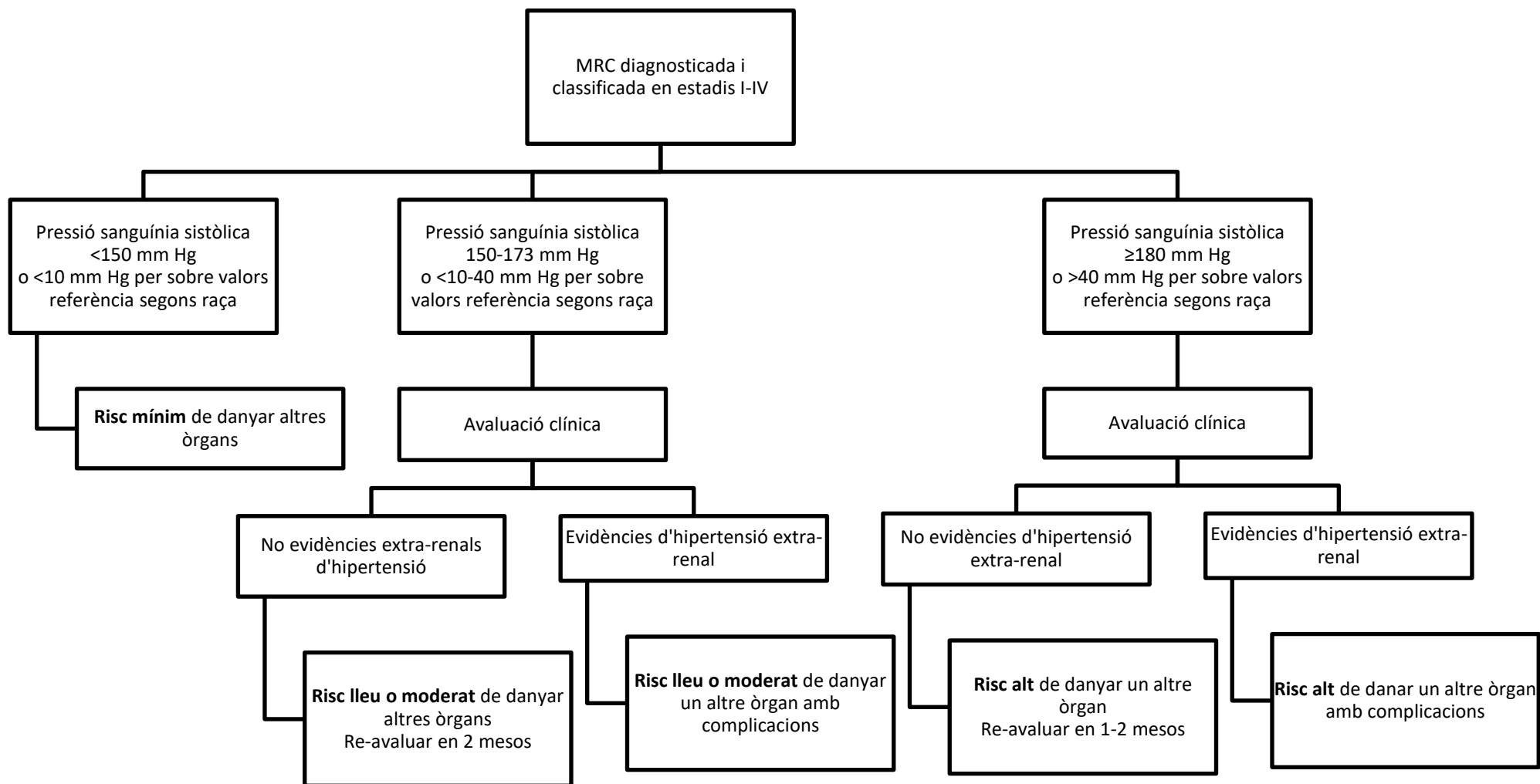


Figura 19. Algoritme subestadis en base a la pressió sanguínia.

Al tractar-se d'una malaltia crònica, progressiva i irreversible, el seguiment regular de la MRC és un punt clau. Aquest seguiment no només hauria d'incloure els signes clínics i l'estat del pacient sinó la valoració periòdica de la hipertensió, la proteïnúria, la hipokalèmia, la hiperfosfatèmia, les infeccions del tracte urinari, l'anèmia i les alteracions òssies. Com ja s'ha descrit anteriorment, aquestes complicacions són freqüents i estan relacionades amb la progressió de la malaltia i pitjor qualitat de vida. Les avaluacions rutinàries suggerides es descriuen a la Taula 7. Després del diagnòstic (i estabilització si és necessari), les re-avaluacions inicials es realitzaran cada 1-4 setmanes, depenent de les necessitats clíniques. L'avaluació completa (Taula 7) no serà necessària en cada visita, però s'ha de tenir en compte. Després les re-avaluacions passaran a ser cada 3-6 mesos, inclús en els casos estables. El seguiment rutinari també permet veure la progressió de la malaltia i la seva re-classificació.

Taula 7. Avaluació rutinària en gats amb MRC.

Avaluació	Incloure
Història clínica	Avaluació de la progressió, complicacions, canvis des de l'última avaluació, etc.
Examen físic	Pes corporal, % de canvi en el pes, condició corporal, estat d'hidratació
Pressió sanguínia	Pressió sanguínia sistòlica i examen ocular
Urianàlisi	USG, UPC, tires d'orina, valoració del sediment, cultiu d'orina
Hemograma	Valoració de l'anèmia
Bioquímica	Proteïnes, urea, creatinina, electròlits, enzims hepàtics, estat àcid-base, SDMA
Diagnòstic per imatge	Radiologia o ultrasonografia per avaluar canvis estructurals, obstruccions o altres lesions

9. BIBLIOGRAFIA

1. Atkins, C. Textbook of Veterinary Internal Medicine. *Textb. Vet. Intern. Med.* 3166–3227 (2017).
2. Wang, I.-C. *et al.* Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Cats with Naturally Occurring Chronic Kidney Disease. *J. Vet. Intern. Med.* **31**, 102–108 (2017).
3. Lefebvre, B. S. Literature Review – Epidemiology of Feline Chronic Kidney Disease. *BARK* **2011**, 1–12 (2011).
4. Marino, C. L., Lascelles, B. D. X., Vaden, S. L., Gruen, M. E. & Marks, S. L. Recruited for Degenerative Joint Disease Studies. *J Feline Med Surg* **16**, 465–472 (2014).
5. Bartlett, P. C., Van Buren, J. W., Neterer, M. & Zhou, C. Disease surveillance and referral bias in the veterinary medical database. *Prev. Vet. Med.* **94**, 264–271 (2010).
6. Chakrabarti, S., Syme, H. M. & Elliott, J. Clinicopathological Variables Predicting Progression of Azotemia in Cats with Chronic Kidney Disease. *J. Vet. Intern. Med.* **26**, 275–281 (2012).
7. Jepson, R. E., Brodbelt, D., Vallance, C., Syme, H. M. & Elliott, J. Evaluation of predictors of the development of azotemia in cats. *J. Vet. Intern. Med.* **23**, 806–813 (2009).
8. Chakrabarti, S., Syme, H. M., Brown, C. A. & Elliott, J. Histomorphometry of Feline Chronic Kidney Disease and Correlation With Markers of Renal Dysfunction. *Vet. Pathol.* **50**, 147–155 (2013).
9. Minkus, G. *et al.* Evaluation of renal biopsies in cats and dogs — histopathology in comparison with clinical data. *J. Small Anim. Pract.* **35**, 465–472 (1994).
10. International Renal Interest Society. IRIS Kidney - Guidelines. (2016). Available at: <http://www.iris-kidney.com/guidelines/index.html>. (Accessed: 21st July 2018)
11. Boyd, L. M., Langston, C., Thompson, K., Zivin, K. & Imanishi, M. Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *J. Vet. Intern. Med.* **22**, 1111–1117 (2008).
12. Yabuki, A. *et al.* Comparative study of chronic kidney disease in dogs and cats: Induction of myofibroblasts. *Res. Vet. Sci.* **88**, 294–299 (2010).
13. McLeland, S. M., Cianciolo, R. E., Duncan, C. G. & Quimby, J. M. A Comparison of Biochemical and Histopathologic Staging in Cats With Chronic Kidney Disease. *Vet. Pathol.* **52**, 524–534 (2015).
14. Lawson, J., Elliott, J., Wheeler-Jones, C., Syme, H. & Jepson, R. Renal fibrosis in feline chronic kidney disease: Known mediators and mechanisms of injury. *Vet. J.* **203**, 18–26 (2015).
15. Wynn, T. A. Fibrosis under arrest. *Nat. Med.* **16**, 523–525 (2010).
16. Lebleu, V. S. *et al.* Origin and Function of Myofibroblasts in Kidney Fibrosis Valerie. *Nat. Med.* **19**, 1047–1053 (2014).
17. Qi, W., Chen, X., Poronnik, P. & Pollock, C. A. The renal cortical fibroblast in renal tubulointerstitial fibrosis. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **38**, 1–5 (2006).

18. Harris, R. C. & Neilson, E. G. Toward a Unified Theory of Renal Progression. *Annu. Rev. Med.* **57**, 365–380 (2006).
19. Branton, M. H. & Kopp, J. B. TGF- β and fibrosis. *Microbes Infect.* **1**, 1349–1365 (1999).
20. Atlas, S. A. The Renin-Angiotensin Aldosterone System: Pathophysiological Role and Pharmacologic Inhibition. *J. Manag. Care Pharm.* **13**, 9–20 (2007).
21. Mezzano, S. A. *et al.* Angiotensin II and Renal Fibrosis. *Hypertension* **38**, 635–638 (2001).
22. Mitani, S., Yabuki, A., Taniguchi, K. & Yamato, O. Association between the Intrarenal Renin-Angiotensin System and Renal Injury in Chronic Kidney Disease of Dogs and Cats. *J. Vet. Med. Sci.* **75**, 127–133 (2013).
23. Habenicht, L. M., Webb, T. L., Clauss, L. A., Dow, S. W. & Quimby, J. M. Urinary cytokine levels in apparently healthy cats and cats with chronic kidney disease. *J. Feline Med. Surg.* **15**, 99–104 (2013).
24. Ientile, R., Caccamo, D. & Griffin, M. Tissue transglutaminase and the stress response. *Amino Acids* **33**, 385–394 (2007).
25. Skill, N. J. *et al.* Inhibition of Transglutaminase Activity Reduces Extracellular Matrix Accumulation Induced by High Glucose Levels in Proximal Tubular Epithelial Cells. *J. Biol. Chem.* **279**, 47754–47762 (2004).
26. Sánchez-Lara, A. C., Elliott, J., Syme, H. M., Brown, C. A. & Haylor, J. L. Feline Chronic Kidney Disease Is Associated With Upregulation of Transglutaminase 2: A Collagen Cross-Linking Enzyme. *Vet. Pathol.* **52**, 513–523 (2015).
27. Iismaa, S. & Mearns, B. Transglutaminases and disease: lessons from genetically engineered mouse models and inherited disorders. *Physiol. Rev.* **89**, 991–1023 (2009).
28. Shweke, N. *et al.* Tissue transglutaminase contributes to interstitial renal fibrosis by favoring accumulation of fibrillar collagen through TGF- β activation and cell infiltration. *Am. J. Pathol.* **173**, 631–642 (2008).
29. Johnson, T. S. *et al.* Transglutaminase Inhibition Reduces Fibrosis and Preserves Function in Experimental Chronic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **18**, 3078–3088 (2007).
30. Nelson, R. W. *Small animal internal medicine.*
31. Cunningham. *Fisiología veterinaria.*
32. DiBartola, S. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice. *Ecol. Econ.* **89**, 202–203 (2013).
33. Slatopolsky, E. *et al.* On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using ‘proportional reduction’ of dietary phosphorus intake. *Kidney Int.* **2**, 147–151 (1972).
34. Elliott, J. & Barber, P. Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *J. Small Anim. Pract.* **39**, 78–85 (1998).
35. Kruger, J. M., Osborne, C. A., Nachreiner, R. F. & Refsal, K. R. Hypercalcemia and renal failure: Etiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Vet. Clin. North Am.* -

- Small Anim. Pract.* **26**, 1417–1445 (1996).
36. Elisaf, M. & Siamopoulos, K. C. Fractional excretion of potassium in normal subjects and in patients with hypokalaemia. *Postgr. Med F* **71**, 211–212 (1995).
 37. Houston, D. Chronic Kidney Disease in Dogs & Cats: An update 2016. *ACVIM* (2016).
 38. Chalhoub, S., Langston, C. E. & Eatroff, A. Anemia of renal disease. What it is, what to do and what's new. *J. Feline Med. Surg.* **13**, 629–640 (2011).
 39. Gest, J., Langston, C. & Eatroff, A. Iron Status of Cats with Chronic Kidney Disease. *J. Vet. Intern. Med.* **29**, 1488–1493 (2015).
 40. Javard, R., Grimes, C., Bau-Gaudreault, L. & Dunn, M. Acute-Phase Proteins and Iron Status in Cats with Chronic Kidney Disease. *J. Vet. Intern. Med.* **31**, 457–464 (2017).
 41. Peters, R. M., Goldstein, R. E., Erb, H. N. & Njaa, B. L. Histopathologic features of canine uremic gastropathy: A retrospective study. *J. Vet. Intern. Med.* **19**, 315–320 (2005).
 42. Tolbert, M. K. *et al.* Evaluation of Gastric pH and Serum Gastrin Concentrations in Cats with Chronic Kidney Disease. *J. Vet. Intern. Med.* **31**, 1414–1419 (2017).
 43. Mclelland, S. M., Lunn, K. F., Duncan, C. G., Refsal, K. R. & Quimby, J. M. Relationship among serum creatinine, serum gastrin, calcium-phosphorus product, and uremic gastropathy in cats with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* **28**, 827–837 (2014).
 44. Bijsmans, E. S., Jepson, R. E., Chang, Y. M., Syme, H. M. & Elliott, J. Changes in Systolic Blood Pressure over Time in Healthy Cats and Cats with Chronic Kidney Disease. *J. Vet. Intern. Med.* **29**, 855–861 (2015).
 45. Syme, H. M., Barber, P. J., Markwell, P. J. & Elliott, J. Prevalence of systolic hypertension in cats with chronic renal failure at initial evaluation. *JAVMA* **220**, (2002).
 46. Bartlett, P. C., Van Buren, J. W., Bartlett, A. D. & Zhou, C. Case-control study of risk factors associated with feline and canine chronic kidney disease. *Vet. Med. Int.* **2010**, (2010).
 47. Markovich, J. E., Freeman, L. M., Labato, M. A. & Heinze, C. R. Survey of dietary and medication practices of owners of cats with chronic kidney disease. *J. Feline Med. Surg.* **17**, 979–983 (2015).
 48. Greene, J. P. *et al.* Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *J Am Vet Med Assoc* **244**, 320–327 (2014).
 49. Freeman, L. M., Lachaud, M. P., Matthews, S., Rhodes, L. & Zollers, B. Evaluation of Weight Loss Over Time in Cats with Chronic Kidney Disease. *J. Vet. Intern. Med.* **30**, 1661–1666 (2016).
 50. Lucke, V. M. Renal disease in the domestic cat. *J. Pathol. Bacteriol.* **95**, 67–91 (1968).
 51. Brodsky, S. & Nadasdy, T. Acute and Chronic Tubulointerstitial Nephritis. *Heptinstall's Pathol. Kidney* 1111–1165 (2014).
 52. Hewitson, T. D. Renal tubulointerstitial fibrosis: common but never simple. *AJP Ren. Physiol.* **296**, F1239–F1244 (2009).

53. White, J. D., Norris, J. M., Baral, R. M. & Malik, R. Naturally-occurring chronic renal disease in Australian cats: A prospective study of 184 cases. *Aust. Vet. J.* **84**, 188–194 (2006).
54. Brown, C. A., Elliott, J., Schmiedt, C. W. & Brown, S. A. Chronic Kidney Disease in Aged Cats: Clinical Features, Morphology, and Proposed Pathogeneses. *Vet. Pathol.* **53**, 309–326 (2016).
55. Perico, N., Remuzzi, G. & Benigni, A. Aging and the kidney. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **20**, 312–317 (2011).
56. Schmitt, R. *et al.* Recovery of Kidney Function After Acute Kidney Injury in the Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* **52**, 262–271 (2008).
57. Popolo, A., Autore, G., Pinto, A. & Marzocco, S. Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure. *Free Radic. Res.* **47**, 346–356 (2013).
58. Jiang, H., Ju, Z. & Rudolph, K. L. Telomere shortening and ageing. *Z. Gerontol. Geriatr.* **40**, 314–324 (2007).
59. Houben, J. M. J., Moonen, H. J. J., van Schooten, F. J. & Hageman, G. J. Telomere length assessment: Biomarker of chronic oxidative stress? *Free Radic. Biol. Med.* **44**, 235–246 (2008).
60. Takubo, K. *et al.* Changes of telomere length with aging. *Geriatr. Gerontol. Int.* **10**, (2010).
61. Quimby, J. M. *et al.* Feline chronic kidney disease is associated with shortened telomeres and increased cellular senescence. *AJP Ren. Physiol.* **305**, F295–F303 (2013).
62. Shoji, K., Tanaka, T. & Nangaku, M. Role of hypoxia in progressive chronic kidney disease and implications for therapy. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **23**, 161–168 (2014).
63. Schmiedt, C. W., Brainard, B. M., Hinson, W., Brown, S. A. & Brown, C. A. Unilateral Renal Ischemia as a Model of Acute Kidney Injury and Renal Fibrosis in Cats. *Vet. Pathol.* **53**, 87–101 (2016).
64. Bãœffington, C. A. T., Dibartola, S. P. & Chew, D. J. Effect of Low Potassium Commercial Nonpurified Diet on Renal Function of Adult Cats1. *J. Nutr* **121**, 891–892 (1991).
65. Hughes, K. L., Slater, M. R. & Geller, S. Diet and lifestyle variables as risk factors for chronic renal failure in pet cats. *Prev. Vet. Med.* **55**, 1–15 (2002).
66. Whittemore, J. C., Hawley, J. R., Jensen, W. A. & Lappin, M. R. Antibodies against Crandell Rees Feline Kidney Cell Line Antigens, alpha-Enolase, and Annexin A2 in Vaccinated and CRFK Hyperinoculated Cats. *J Vet Intern Med* **24**, 306–313 (2010).
67. Glickman, L. T. *et al.* Association between chronic azotemic kidney disease and the severity of periodontal disease in dogs. *Prev. Vet. Med.* **99**, 193–200 (2011).
68. Finch, N. C., Syme, H. M. & Elliott, J. Risk Factors for Development of Chronic Kidney Disease in Cats. *J. Vet. Intern. Med.* **30**, 602–610 (2016).
69. Hostetter, T. H., Olson, J., Rennke, H., Venkatachalam, M. & Brenner, B. Hyperfiltration in remnant nephrons : adverse response to renal ablation a potentially.

Am. Physiol. Soc. 85–93 (2018).

70. Tejera, N. *et al.* Persistent Proteinuria Up-Regulates Angiotensin II Type 2 Receptor and Induces Apoptosis in Proximal Tubular Cells. *Am. J. Pathol.* **164**, 1817–1826 (2004).
71. Nakajima, H. *et al.* Gene expression profile of renal proximal tubules regulated by proteinuria. *Kidney Int.* **61**, 1577–1587 (2002).
72. Largo, R., Go, D., Soto, K., Blanco, J. & Jose, J. Angiotensin-Converting Enzyme Is Upregulated in the Proximal Tubules of Rats With Intense Proteinuria. *Hypertension* **33**, 732–739 (1999).
73. Eddy, A. A., Giachelli, C. M., McCulloch, L. & Liu, E. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria. *Kidney Int.* **47**, 1546–1557 (1995).
74. Nephrol, S. In Progressive Overload of Tubular Cells with Filtered Proteins Translates Glomerular Permeability Dysfunction into Cellular Signals of Interstitial Inflammation. *J Am Soc Nephrol* **9**, 1213–1224 (1998).
75. King, J., Tasker, S., Danielle, A., Gunn-Moore & Günther, S. Prognostic Factors in Cats with Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* **21**, 906–916 (2007).
76. Syme, H. M., Markwell, P. J., Pfeiffer, D. & Elliott, J. Survival of Cats with Naturally Occurring Chronic Renal Failure Is Related to Severity of Proteinuria. *J Vet Intern Med* **20**, 528–535 (2006).
77. Brown, S. *et al.* ACVIM Consensus Statement Guidelines for the Identification , Evaluation , and Management of Systemic Hypertension in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med* **21**, 542–558 (2007).
78. White, J. D., Malik, R. & Norris, J. M. Feline chronic kidney disease: Can we move from treatment to prevention? *Vet. J.* **190**, 317–322 (2011).
79. Zoccali, C. *et al.* Phosphate May Promote CKD Progression and Attenuate Renoprotective Effect of ACE Inhibition. *J Am Soc Nephrol* **22**, 1923–1930 (2011).
80. Cozzolino, M. *et al.* The Effects of Sevelamer Hydrochloride and Calcium Carbonate on Kidney Calcification in Uremic Rats. *J Am Soc Nephrol* **13**, 2299–2308 (2002).
81. J, K. & Chonchol, M. The Role of Phosphorus in the Development and Progression of Vascular Calcification. *Am J Kidney Dis* **58**, 826–834 (2012).
82. Vlorj, H., Lrfkhplvwu, D. Q. G. & Rqj, K. H. Q. Inorganic phosphate stimulates fibronectin expression in renal fibroblasts. *Cell Physiol Biochem* **30**, 151–159 (2012).
83. Carlini, V. P. The Object Recognition Task: A New Proposal for the Memory Performance Study. *Intechopen* (2005).
84. Takemura, A. *et al.* Sirtuin 1 Retards Hyperphosphatemia-Induced Calcification of Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler thromb Vasc Biol* **31**, 2054–2062 (2011).
85. Vaske, H. H., Schermerhorn, T. & Grauer, G. F. Effects of feline hyperthyroidism on kidney function: a review. *J. Feline Med. Surg.* **18**, 55–59 (2016).
86. Boag, A. K. *et al.* Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine. *Vet. Rec.* **161**, 711–715 (2007).
87. Peterson, M. E., Castellano, C. A. & Rishniw, M. Evaluation of Body Weight, Body

- Condition, and Muscle Condition in Cats with Hyperthyroidism. *J. Vet. Intern. Med.* **30**, 1780–1789 (2016).
88. Williams, T. L., Peak, K. J., Brodbelt, D., Elliott, J. & Syme, H. M. Survival and the development of azotemia after treatment of hyperthyroid cats. *J. Vet. Intern. Med.* **24**, 863–869 (2010).
 89. Adams, W. H., Daniel, G. B., Legendre, A. M., Gompf, R. E. & Grove, C. A. Changes in renal function in cats following treatment of hyperthyroidism using I131. *Vet. Radiol. Ultrasound* **38**, 231–8 (1997).
 90. Grauer, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* **35**, 581–596 (2005).
 91. Care, S. American association of feline practitioners/academy of feline medicine. Panel report on feline senior care. *J. Feline Med. Surg.* **7**, 3–32 (2005).
 92. Genetics, H., Smith, J. E., All, I., Harvey, J. W. & Bruss, M. L. Kidney function and damage. *Clin. Biochem. Braun* (2008).
 93. Paepe, D. & Daminet, S. Feline CKD: Diagnosis, staging and screening - what is recommended? *J. Feline Med. Surg.* **15**, 15–27 (2013).
 94. Vandermeulen, E. Oral. *ECVIM Abstr.* (2006).
 95. Lees, G. E. Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* **34**, 867–885 (2004).
 96. Grauer, G. F. Use of Serum Creatinine & Symmetric Dimethylarginine. *Today's Vet. Pract.* 68–72 (2016).
 97. Nabity, M. *et al.* Week-to-week variability of iohexol clearance, serum creatinine, and symmetric dimethylarginine in dogs with stable chronic renal disease. *ACVIM Abstr.* 734 (2013).
 98. Nabity, M. B. *et al.* Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for the early detection of chronic kidney disease in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **29**, 1036–1044 (2015).
 99. Braun, J. P., Lefebvre, H. P. & Watson, A. D. J. Creatinine in the Dog: A Review. *Vet. Clin. Pathol.* **32**, 162–179 (2003).
 100. Hall, J. A. *et al.* Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **29**, 808–814 (2015).
 101. Hall, J. A., Yerramilli, M., Obare, E., Yerramilli, M. & Jewell, D. E. Comparison of Serum Concentrations of Symmetric Dimethylarginine and Creatinine as Kidney Function Biomarkers in Cats with Chronic Kidney Disease. *J. Vet. Intern. Med.* **28**, 1676–1683 (2014).
 102. Preiss, D. J., Godber, I. M., Lamb, E. J., Dalton, R. N. & Gunn, I. R. The influence of a cooked-meat meal on estimated glomerular filtration rate. *Ann Clin Biochem* **44**, 35–42 (2007).
 103. EVANS, G. O. Post-prandial changes in canine plasma creatinine. *J. Small Anim. Pract.* **28**, 311–315 (1987).
 104. Prause, L. C. & Grauer, G. F. Association of Gastrointestinal Hemorrhage with

- Increased Blood Urea Nitrogen and BUN/Creatinine Ratio in Dogs: A Literature Review and Retrospective Study. *Vet. Clin. Pathol.* **27**, 107–111 (1998).
105. Kielstein, J. T., Salpeter, S. R., Bode-boeger, S. M., Cooke, J. P. & Fliser, D. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function — a meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 2446–2451 (2006).
 106. Relford, R., Robertson, J. & Clements, C. Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* **46**, 941–960 (2016).
 107. Schwedhelm, E. & Böger, R. H. dimethylarginines in renal disease. *Nat. Publ. Gr.* **7**, 275–285 (2011).
 108. Tatematsu, S., Wakino, S., Kanda, T., Homma, K. & Yoshioka, K. Role of Nitric Oxide – Producing and – Degrading Pathways in Coronary Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* **18**, 741–749 (1803).
 109. Carello, K. A. *et al.* Asymmetrical dimethylarginine plasma clearance persists after acute total nephrectomy in rats. *Am J Physiol Hear. Circ Physiol* **290**, 209–217 (2006).
 110. Braff, J., Obare, E., Yerramilli, M., Elliott, J. & Yerramilli, M. Relationship between Serum Symmetric Dimethylarginine Concentration and Glomerular Filtration Rate in Cats. *J. Vet. Intern. Med.* **28**, 1699–1701 (2014).
 111. Peterson, M. E., Varela, F. V., Rishniw, M. & Polzin, D. J. Evaluation of Serum Symmetric Dimethylarginine Concentration as a Marker for Masked Chronic Kidney Disease in Cats With Hyperthyroidism. *J. Vet. Intern. Med.* **32**, 295–304 (2018).
 112. Ghys, L. F. E. *et al.* Biological validation of feline serum cystatin C: The effect of breed, age and sex and establishment of a reference interval. *Vet. J.* **204**, 168–173 (2015).
 113. Ghys, L. F. E. *et al.* The effect of feeding, storage and anticoagulant on feline serum cystatin C. *Vet. J.* **206**, 91–96 (2015).
 114. Ghys, L. F. E. *et al.* Evaluation of Cystatin C for the Detection of Chronic Kidney Disease in Cats. *J. Vet. Intern. Med.* **30**, 1074–1082 (2016).
 115. Williams, T. L., Dillon, H., Elliott, J., Syme, H. M. & Archer, J. Serum Cystatin C Concentrations in Cats with Hyperthyroidism and Chronic Kidney Disease. *J. Vet. Intern. Med.* **30**, 1083–1089 (2016).
 116. Uchida, K. & Gotoh, A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin. Chim. Acta* **323**, 121–128 (2002).
 117. Ghys, L. F. E., Meyer, E., Paepe, D., Delanghe, J. & Daminet, S. Analytical validation of a human particle-enhanced nephelometric assay for cystatin C measurement in feline serum and urine. *Vet. Clin. Pathol.* **43**, 226–234 (2014).
 118. Williams, T. L. & Archer, J. Evaluation of urinary biomarkers for azotaemic chronic kidney disease in cats. *J. Small Anim. Pract.* **57**, 122–129 (2016).
 119. Pereira, R. C. *et al.* Patterns of FGF-23, DMP1 and Mepe expression in patients with chronic kidney disease. *Bone* **45**, 1161–1168 (2010).
 120. Liu, S. *et al.* Regulation of Fibroblastic Growth Factor 23 Expression but Not Degradation by PHEX. *J. Biol. Chem.* **278**, 37419–37426 (2003).

121. Riminucci, M. *et al.* FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal. *J. Clin. Invest* **112**, 683–692 (2003).
122. Saito, H. *et al.* Circulating FGF-23 Is Regulated by 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ and Phosphorus in Vivo. *J. Biol. Chem.* **280**, 2543–2549 (2005).
123. Shimada, T. *et al.* FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis. *J. bone Miner. Res.* **19**, (2004).
124. Ben-dov, I. Z. *et al.* The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J. Clin. Invest.* **117**, 4003–4008 (2007).
125. Geddes, R. F., Finch, N. C., Elliott, J. & Syme, H. M. Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* **27**, 234–41 (2013).
126. Finch, N. C., Geddes, R. F., Syme, H. M. & Elliott, J. Fibroblast growth factor 23 (fgf-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (ckd) and in healthy geriatric cats. *J. Vet. Intern. Med.* **27**, 227–233 (2013).
127. Geddes, R. F., Elliott, J. & Syme, H. M. Relationship between Plasma Fibroblast Growth Factor-23 Concentration and Survival Time in Cats with Chronic Kidney Disease. *J. Vet. Intern. Med.* **29**, 1494–1501 (2015).
128. Poświatowska, I. Usefulness of serum cystatin C measurement for assessing renal function in cats. *Bull Vet Inst Pulawy* **56**, 235–239 (2012).
129. Williams, T. L., Elliott, J. & Syme, H. M. Calcium and phosphate homeostasis in hyperthyroid cats - associations with development of azotaemia and survival time. *J. Small Anim. Pract.* **53**, 561–571 (2012).
130. D’Amico, G. & Bazzi, C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int.* **63**, 809–825 (2003).
131. Zandi-Nejad, K., Eddy, A. A., Glasscock, R. J. & Brenner, B. M. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney Int. Suppl.* **66**, 76–89 (2004).
132. Gregory, F. Measurement, Interpretation, and Implications of Proteinuria and Albuminuria. *Vet Clin* **37**, 283–295 (2007).
133. Raila, J., Aupperle, H., Raila, G., Schoon, H. & Schweigert, F. J. Case Report Renal Pathology and Urinary Protein Excretion in a 14-Month-Old Bernese Mountain Dog with Chronic Renal Failure. **135**, 131–135 (2007).
134. Vinge, L. *et al.* The effect of progressive glomerular disease on megalin-mediated endocytosis in the kidney. *Nephrol. Dial. Transplant.* **25**, 2458–2467 (2010).
135. Smets, P. M. Y., Meyer, E., Maddens, B. E. J., Duchateau, L. & Daminet, S. Urinary markers in healthy young and aged dogs and dogs with chronic kidney disease. *J. Vet. Intern. Med.* **24**, 65–72 (2010).
136. Raila, J., Brunnberg, L., Schweigert, F. J. & Kohn, B. Influence of kidney function on urinary excretion of albumin and retinol-binding protein in dogs with naturally occurring renal disease. *Am. J. Vet. Res.* **71**, 1387–1394 (2010).
137. Sasaki, A., Sasaki, Y., Iwama, R., Shimamura, S. & Yabe, K. ScienceDirect Comparison of Renal Biomarkers with Glomerular Filtration Rate in Susceptibility to the Detection of Gentamicin-Induced Acute Kidney Injury in Dogs. *J. Comp. Pathol.* **151**, 264–270 (2014).

138. Smets, P. M. Y. *et al.* Hypercortisolism affects glomerular and tubular function in dogs. *Vet. J.* **192**, 532–534 (2012).
139. Maddens, B. *et al.* Evaluation of Kidney Injury in Dogs with Pyometra Based on Proteinuria, Renal Histomorphology, and Urinary Biomarkers. *J Vet Intern Med* **25**, 1075–1083 (2011).
140. MAEDA, H. *et al.* Urinary albumin and transferrin as early diagnostic markers of chronic kidney disease. *J. Vet. Med. Sci.* **77**, 937–943 (2015).
141. Ohi, D. Diagnostic significance of urinary transferrin in diabetic nephropathy. *Jpn J Nephro* **37**, 649–654 (1995).
142. Barbosa De Deus, R., De Paulo Castro Teixeira, V. & Mastroianni Kirsztajn, G. Relative contribution of morphometric and functional indicators of tubulointerstitial lesion to glomerular diseases prognosis. *Nephron - Clin. Pract.* **110**, (2008).
143. Mastroianni Kirsztajn, G. *et al.* Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in glomerulopathies. *Nephron* **90**, 424–431 (2002).
144. van Hoek, I., Daminet, S., Notebaert, S., Janssens, I. & Meyer, E. Immunoassay of urinary retinol binding protein as a putative renal marker in cats. *J. Immunol. Methods* **329**, 208–213 (2008).
145. van Hoek, I. *et al.* Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine. *Domest. Anim. Endocrinol.* **36**, 45–56 (2009).
146. Gelatinase, N., Kjeldsens, L., Johnsen, H. & Sengelbv, H. Isolation and Primary Structure of NGAL , a Novel Protein Associated. **268**, 10425–10432 (1993).
147. Uttenthal, L. O. Renal Disease NGAL : a marker molecule for the distressed kidney? Renal Disease. *CLI* (2005).
148. Brunner, H. I. *et al.* Urinary Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin as a Biomarker of Nephritis in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* **54**, 2577–2584 (2006).
149. Lipocalin, N. G. & Disease, P. K. Original Report : Laboratory Investigation in Patients with Autosomal-Dominant. *Am J nephrol* **27**, 373–378 (2007).
150. Article, O. Serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in children with chronic renal diseases. *Pediatrics Int.* **52**, 563–568 (2010).
151. Viau, A. *et al.* Lipocalin 2 is essential for chronic kidney disease progression in mice and humans. *J. Clin. Invest.* **120**, 4065–4076 (2010).
152. Chung, N. & Rd, R. Neutrophil Gelatinase – Associated Lipocalin in Dogs with Naturally Occurring Renal Diseases. 437–442 (2014).
153. Segev, G., Palm, C., Leroy, B., Cowgill, L. D. & Westropp, J. L. Evaluation of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Marker of Kidney Injury in Dogs. *J Vet Intern Med* **27**, 1362–1367 (2013).
154. Penders, J. & Delanghe, J. R. Alpha 1-microglobulin: Clinical laboratory aspects and applications. *Clin. Chim. Acta* **346**, 107–118 (2004).
155. Bazzi, C. *et al.* Urinary excretion of IgG and alpha(1)-microglobulin predicts clinical

- course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* **38**, 240–248 (2001).
156. Nabity, M. B. *et al.* Urinary Biomarkers of Renal Disease in Dogs with X-Linked Hereditary Nephropathy. *J. Vet. Intern. Med.* **26**, 282–293 (2012).
 157. Skálová, S. Review Article the Diagnostic Role of Urinary N-Acetyl- B -D- Glucosaminidase (Nag) Activity in the Detection of Renal Tubular Impairment. *Hradec Králové* **48**, 75–80 (2005).
 158. Bishop, S. A., Lucke, V. M., Stokes, C. R. & Gruffydd-Jones, T. J. Plasma and urine biochemical changes in cats with experimental immune complex glomerulonephritis. *J. Comp. Pathol.* **104**, 65–76 (1991).
 159. Sato, R. *et al.* Urinary excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and its isoenzymes in cats with urinary disease. *J. Vet. Med. Sci.* **64**, 367–71 (2002).
 160. Jepson, R. E., Vallance, C., Syme, H. M. & Elliott, J. Assessment of urinary N-acetyl-??-D-glucosaminidase activity in geriatric cats with variable plasma creatinine concentrations with and without azotemia. *Am. J. Vet. Res.* **71**, 241–247 (2010).
 161. Sayanthooran, S., Magana-arachchi, D. N., Gunerathne, L. & Abeysekera, T. Potential diagnostic biomarkers for chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu) in Sri Lanka : a pilot study. *BMC Nephrol.* 1–12 (2017).
 162. Humphreys, B. D. *et al.* Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis Find the latest version : Chronic epithelial kidney injury molecule-1 expression causes murine kidney fibrosis. *J Clin Invest.* **123**, 4023–4035 (2013).
 163. Silva, P. M. C. S. De *et al.* Urinary Biomarkers KIM-1 and NGAL for Detection of Chronic Kidney Disease of Uncertain Etiology (CKDu) among Agricultural Communities in Sri Lanka. *PLoS One* 1–17 (2016).
 164. Services, M. & Hospital, M. G. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* **62**, 237–244 (2002).
 165. Ichimura, T. *et al.* Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), a Putative Epithelial Cell Adhesion Molecule Containing a Novel Immunoglobulin Domain , Is Up-regulated in Renal Cells after Injury *. *J. Biol. Chem.* **273**, 4135–4142 (1998).
 166. Nickolas, T. L., Rourke, M. J. O. & Yang, J. Sensitivity and Specificity of a Single Emergency Department Measurement of Urinary Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin for Diagnosing Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med* **148**, 810–819 (2010).
 167. Rysz, J., Gluba-Brzózka, A., Franczyk, B., Jabłonowski, Z. & Ciałkowska-Rysz, A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 1702 (2017).
 168. Bland, S. K., Côté, O., Clark, M. E., Delay, J. & Bienzle, D. Characterization of Kidney Injury Molecule-1 in Cats. *J. Vet. Intern. Med.* **28**, 1454–1464 (2014).
 169. Mal, N., Cavallone, D. & Serafini-cessi, F. Intracellular transport , cell-surface exposure and release of recombinant Tamm-Horsfall glycoprotein. *Kidney Int.* **52**, 1340–1350 (1997).
 170. Horsfall, F. Tamm-Horsfall Glycoprotein: Biology and Clinical Relevance. **42**, 658–676 (2003).

171. Chweigerta, F. J. S., Ailaa, J. R. & Aebelb, S. H. Original article Vitamin A excreted in the urine of canines is associated with a Tamm-Horsfall like protein. *Vet. Res.* **33**, 299–311 (2002).
172. Säemann, M. D., Weichhart, T., Hörl, W. H. & Zlabinger, G. J. Tamm-Horsfall protein : a multilayered defence molecule against urinary tract infection. *Eur. J. Clin. Invest.* **35**, 227–235 (2005).
173. Rampoldi, L., Scolari, F., Amoroso, A., Ghiggeri, G. & Devuyst, O. The rediscovery of uromodulin (Tamm – Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int.* **80**, 338–347 (2011).
174. Prajczner, S. *et al.* Evidence for a role of uromodulin in chronic kidney disease progression. 1896–1903 (2010).
175. Steubl, D. *et al.* Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. **95**, 1–9 (2016).
176. Ferlizza, E. *et al.* The effect of chronic kidney disease on the urine proteome in the domestic cat (*Felis catus*). *Vet. J.* 1–9 (2015). doi:10.1016/j.tvjl.2015.01.023
177. Raila, J., Schweigert, F. J. & Kohn, B. Relationship between urinary Tamm – Horsfall protein excretion and renal function in dogs with naturally occurring renal disease. **2**, 261–265 (2014).
178. Forterre, S., Raila, J. & Schweigert, F. J. Protein profiling of urine from dogs with renal disease using ProteinChip analysis. **277**, 271–277 (2004).
179. Arata, S. *et al.* Urinary transforming growth factor-beta1 in feline chronic renal failure. *J. Vet. Med. Sci.* **67**, 1253–5 (2005).
180. Uechi, M., Uechi, H., Nakayama, T., Wakao, Y. & Ogasawara, T. The Circadian Variation of Urinary N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase and γ -Glutamyl Transpeptidase in Clinically Healthy Cats. (1998).
181. Concentrations, U. T. G. & Cats, U. M. Urinary Tamm-Horsfall Glycoprotein Concentrations in Normal and Urolithiasis-Affected Male Cats Determined by an ELISA. **634**, 621–634 (1992).
182. Bartges, J. W. Chronic Kidney Disease in Dogs and Cats. *Vet. Clin. North Am. - Small Anim. Pract.* **42**, 669–692 (2012).
183. Grooters, A. M., Miyabayashi, T., Biller, D. S. & Merryman, J. Sonographic Appearance of Uremic Gastropathy in Four Dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* **35**, 35–40 (1994).
184. Debruyn, K. *et al.* Ultrasonography of the feline kidney: Technique, anatomy and changes associated with disease. *J. Feline Med. Surg.* **14**, 794–803 (2012).
185. Widmer, W. R., Biller, D. S. & Adams, L. G. Ultrasonography of the urinary tract in small animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **225**, 46–54 (2004).
186. Finch, N. Measurement of glomerular filtration rate in cats: Methods and advantages over routine markers of renal function. *J. Feline Med. Surg.* **16**, 736–748 (2014).